

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CIRUGÍA  
COMBINADA DE CATARATA E IMPLANTE  
TRABECULAR GLAUKOS® EN EL TRATAMIENTO  
DEL GLAUCOMA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Pedro Arriola Villalobos**

Bajo la dirección de los doctores

Julián García Feijoó  
José María Martínez de la Casa  
David Díaz Valle

**Madrid, 2012**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA**

**EFICACIA Y SEGURIDAD  
DE LA CIRUGÍA COMBINADA  
DE CATARATA E IMPLANTE  
TRABECULAR GLAUKOS® EN EL  
TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA**

**TESIS DOCTORAL  
PEDRO ARRIOLA VILLALOBOS  
Madrid - 2012**







# **EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CIRUGÍA COMBINADA DE CATARATA E IMPLANTE TRABECULAR GLAUKOS® EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA**

**Universidad Complutense de Madrid**



Memoria presentada por  
**PEDRO ARRIOLA VILLALOBOS**  
para optar al Grado de Doctor  
Madrid. 2012



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA  
CIRUGÍA COMBINADA DE  
CATARATA E IMPLANTE TRABECULAR GLAUKOS®  
EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA**

**Pedro Arriola Villalobos**

**Tesis Doctoral  
Universidad Complutense de Madrid**

**Directores  
VºBº**

**Julián García Feijoó**  
Catedrático  
Oftalmología

**José María Martínez de la Casa**  
Profesor Titular  
Oftalmología

**David Díaz Valle**  
Profesor Asociado  
Oftalmología

**Hospital Clínico San Carlos  
Universidad Complutense, Madrid**







**Julián García Feijoó**, Catedrático de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

**José María Martínez de la Casa**, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

y

**David Díaz Valle**, Profesor Asociado de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

### **CERTIFICAN**

Que la presente memoria de Tesis titulada “Eficacia y seguridad de la cirugía combinada de catarata e implante trabecular Glaukos en el tratamiento del Glaucoma” ha sido realizada bajo nuestra dirección por D. Pedro Arriola Villalobos desde el año 2008 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en

Madrid, 2012

**Julián García Feijoó**  
Catedrático  
Oftalmología

**José María Martínez de la Casa**  
Profesor Titular  
Oftalmología

**David Díaz Valle**  
Profesor Asociado  
Oftalmología

**Hospital Clínico San Carlos**  
**Universidad Complutense, Madrid**





*A mis padres*  
*A mis hermanas*  
*A mis cuñados*  
*A mis sobrinos*  
*A mi “hermano”*



*“ Ser consciente de que eres ignorante es un gran paso hacia el conocimiento”*  
*Benjamin Disraeli*

*“La experiencia del mundo no consiste en el número de cosas que se han visto,  
sino en el número de cosas sobre las que se ha reflexionado con provecho”*  
*Gottfried Wilhelm Von Leibniz*

*“ Es necesario haber estudiado mucho para saber poco”*  
*Barón de Montesquieu*



## AGRADECIMIENTOS

---





## AGRADECIMIENTOS

---

**A Julián García Feijoó**, Director y “padre” de esta Tesis, además de Jefe y amigo, por el tiempo que le he robado, por sus consejos, su ayuda y su confianza.

**A José María Martínez de la Casa**, Director de esta Tesis y amigo, por su constante apoyo y sus sabios consejos.

**A David Díaz Valle**, Director de esta Tesis, maestro y amigo, por su inquebrantable apoyo e impagable confianza.

**A Julián García Sánchez**, ejemplo de oftalmólogo y, sobre todo, de persona, por darme la oportunidad de formar parte de su equipo.

**A Cristina Fernández Pérez**, por su infinita paciencia y su inestimable ayuda en el análisis estadístico de esta Tesis.

**A José Manuel Benítez del Castillo**, Jefe y amigo, por su confianza y estímulo.

**A mis compañeros de la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular**, por hacer de mi trabajo con ellos un placer y por su comprensión y ayuda.

**A todos mis compañeros del Servicio de Oftalmología**, residentes incluidos, por su apoyo y por hacerme sentir como en familia.

**A Mayte Ariño y Nicolás Alejandre**, si cabe mejores amigos que oftalmólogos, por acompañarme en mi vida.

**A mis amigos de la facultad y el colegio**, por su amistad, por estar siempre ahí, en los buenos y malos momentos.

**A Alfonso**, doctor, que no médico, por enseñarme el camino, y hacerlo desde una bondad y amistad ejemplar.

**A mi “hermano” Pablo**, por existir, y hacerlo cerca de mí.

**A Andrés**, cuñado y amigo, por el gran trabajo realizado en el diseño final de esta Tesis.

**A mis hermanas**, por darle sentido a la palabra amor, por su infinito cariño y apoyo, por el tiempo que esta Tesis ha robado a ellas y a sus pequeños.

**A mis padres**, por ser un ejemplo de esfuerzo y superación, por enseñarme que con pasión y tenacidad todo se puede, por darme fuerza en los momentos malos, por apoyarme en todo, por desvivirse por sus hijos, porque si he llegado hasta aquí es solo gracias a ellos.



# ÍNDICE

---



# ÍNDICE

|  |              |
|--|--------------|
| <b>RESUMEN</b>   | <b>VII</b>   |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>   | <b>XV</b>    |
| <b>ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS</b>  | <b>XIX</b>   |
| <b>HALLAZGOS ORIGINALES DE NUESTRO TRABAJO</b>   | <b>XXIII</b> |
| <b>PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS</b>  | <b>XXVII</b> |
| <b>JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS</b>   | <b>XXXI</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>  | <b>I</b>     |
| <b>1. GLAUCOMA</b>   | <b>3</b>     |
| 1.1. DEFINICIÓN DEL GLAUCOMA   | 3            |
| 1.2. CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA  | 3            |
| 1.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA  | 6            |
| 1.4. FACTORES DE RIESGO DEL GLAUCOMA   | 7            |
| <b>2. DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO</b>  | <b>12</b>    |
| 2.1. FORMACIÓN DEL HUMOR ACUOSO  | 12           |
| 2.2. DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO  | 13           |
| 2.2.1. VÍA CONVENCIONAL  | 13           |
| 2.2.2. VÍA NO CONVENCIONAL   | 16           |
| <b>3. CIRUGÍA ANGULAR</b>  | <b>17</b>    |
| 3.1. TRABECTOME  | 18           |
| 3.2. CANALOPLASTIA   | 19           |
| 3.3. IMPLANTE EYEPASS  | 21           |
| 3.4. MICRO-IMPLANTE TRABECULAR iSTENT  | 22           |
| <b>4. EFECTO DE LA CIRUGÍA DE LA CATARATA EN LA PIO</b>  | <b>28</b>    |
| 4.1. DESCENSO DE LA PIO TRAS CIRUGÍA DE CATARATA EN PACIENTES NO GLAUCOMATOSOS                 | 28           |
| 4.2. DESCENSO DE LA PIO TRAS CIRUGÍA DE CATARATA EN PACIENTES CON GLAUCOMA                     | 28           |
| 4.2.1. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO   | 29           |
| 4.2.2. GLAUCOMA CRÓNICO DE ÁNGULO CERRADO  | 29           |
| 4.2.3. GLAUCOMA AGUDO DE ÁNGULO CERRADO  | 30           |
| <b>5. CIRUGÍA DE CATARATA Y GLAUCOMA</b>   | <b>31</b>    |
| 5.1. CIRUGÍA DE CATARATA EN GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO   | 31           |
| 5.2. CIRUGÍA DE CATARATA EN GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO   | 32           |
| 5.2.1. CIRUGÍA DE CATARATA AISLADA   | 32           |
| 5.2.2. CIRUGÍA FILTRANTE AISLADA SEGUIDA DE CIRUGÍA DE CATARATA                                | 32           |
| 5.2.3. FACOTRABECULECTOMÍA   | 32           |
| 5.2.4. FACOEMULSIFICACIÓN ASOCIADA A EPNP  | 33           |
| 5.2.5. FACOEMULSIFICACIÓN Y CIRUGÍA ANGULAR  | 33           |
| 5.3. SITUACIONES CLÍNICAS  | 34           |
| 5.3.1. PACIENTE CON CATARATA Y GLAUCOMA BIEN CONTROLADO  | 34           |
| 5.3.2. PACIENTE CON CATARATA Y GLAUCOMA NO CONTROLADO CON DAÑO FUNCIONAL LEVE O MODERADO       | 34           |
| 5.3.3. PACIENTE CON CATARATA Y GLAUCOMA NO CONTROLADO QUE REQUIERE CIRUGÍA Y PIO OBJETIVO BAJA | 34           |
| 5.3.4. PACIENTE CON CATARATA Y GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO                                      | 34           |
| <b>6. GLAUCOMA, CATARATA Y ENDOTELIO CORNEAL</b>   | <b>35</b>    |
| 6.1. EL ENDOTELIO CORNEAL  | 35           |
| 6.1.1. MORFOLOGÍA DEL ENDOTELIO CORNEAL  | 35           |
| 6.1.2. FISIOLÓGÍA DEL ENDOTELIO CORNEAL  | 35           |
| 6.1.3. CAMBIOS EN EL ENDOTELIO CORNEAL CON LA EDAD   | 37           |
| 6.1.4. RESPUESTA DEL ENDOTELIO CORNEAL AL TRAUMATISMO  | 38           |
| <b>6.2. ENDOTELIO CORNEAL Y CIRUGÍA DE CATARATAS</b>   | <b>39</b>    |

|   |           |
|---|-----------|
| 6.3. ENDOTELIO CORNEAL Y GLAUCOMA   | 40        |
| <b>OBJETIVOS</b>  | <b>43</b> |
| <b>SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS</b>  | <b>47</b> |
| <b>1. ESTUDIO I</b>   | <b>49</b> |
| 1.1 TIPO DE ESTUDIO   | 49        |
| 1.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA  | 49        |
| 1.3. CALENDARIO DE VISITAS  | 51        |
| <b>2. ESTUDIO II</b>  | <b>52</b> |
| 2.1 TIPO DE ESTUDIO   | 52        |
| 2.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA  | 53        |
| 2.3. CALENDARIO DE VISITAS  | 55        |
| <b>3. ESTUDIO III</b>   | <b>56</b> |
| 3.1 TIPO DE ESTUDIO   | 56        |
| 3.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA  | 57        |
| 3.3. CALENDARIO DE VISITAS  | 59        |
| <b>4. CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>  | <b>60</b> |
| <b>5. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA</b>  | <b>61</b> |
| 5.1. HISTORIA CLÍNICA   | 61        |
| 5.2. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA  | 61        |
| <b>6. MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-100</b>   | <b>64</b> |
| 6.1. MATERIALES   | 64        |
| 6.2. FORMAY DIMENSIONES   | 64        |
| <b>7. MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-400</b>   | <b>66</b> |
| 7.1. MATERIALES   | 66        |
| 7.2. FORMAY DIMENSIONES   | 66        |
| <b>8. TÉCNICA QUIRÚRGICA</b>  | <b>67</b> |
| 8.1. PREPARACIÓN PARA LA CIRUGÍA  | 67        |
| 8.2. CIRUGÍA  | 67        |
| 8.2.1. FACOEMULSIFICACIÓN   | 67        |
| 8.2.2. INSERCIÓN DEL IMPLANTE TRABECULAR GLAUKOS® GTS-100   | 68        |
| 8.2.3. INSERCIÓN DEL IMPLANTE TRABECULAR GLAUKOS® GTS-400   | 69        |
| 8.3. TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO   | 70        |
| <b>9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>  | <b>71</b> |
| <b>RESULTADOS</b>   | <b>73</b> |
| <b>1. ESTUDIO I</b>   | <b>75</b> |
| 1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO  | 75        |
| 1.2. CIRUGÍA  | 76        |
| 1.3. RESULTADOS TENSIONALES   | 77        |
| 1.4. TRATAMIENTO HIPOTENSOR   | 79        |
| 1.5. TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO  | 81        |
| 1.6. AGUDEZA VISUAL   | 83        |
| <b>2. ESTUDIO II</b>  | <b>85</b> |
| 2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO  | 85        |
| 2.2. CARACTERÍSTICAS DE CADA UNO DE LOS GRUPOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO                                    | 87        |
| 2.3. CIRUGÍA  | 88        |
| 2.4. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS ANTIGLAUCOMATOSOS                             | 93        |
| 2.4.1. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN TODOS LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO II                | 93        |
| 2.4.2. ESTUDIO DEL NÚMERO DE COLIRIOS ANTIGLAUCOMATOSOS EN TODOS LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO II | 98        |
| 2.4.3. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS EN CADA GRUPO INCLUIDO EN EL ESTUDIO II     | 100       |
| 2.4.4. COMPARACIÓN DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS ENTRE CADA GRUPO                        | 112       |
| 2.5. TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO  | 119       |

|   |     |
|---|-----|
| <b>2.6. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE LA CIRUGÍA</b>   | 121 |
| <b>2.7. AGUDEZA VISUAL</b>  | 124 |
| 2.7.1. Estudio de la agudeza visual en todos los pacientes incluidos en el estudio II                           | 124 |
| 2.7.2. Estudio de la agudeza visual en cada grupo incluido en el estudio II                                     | 126 |
| 2.7.3. Comparación de la agudeza visual entre los dos grupos  | 127 |
| <b>3. ESTUDIO III</b>   | 129 |
| 3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO  | 129 |
| 3.2. CIRUGÍA  | 130 |
| 3.3. RESULTADOS TENSIONALES   | 131 |
| 3.4. TRATAMIENTO HIPOTENSOR   | 135 |
| 3.5. TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO  | 137 |
| 3.6. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE LA CIRUGÍA  | 138 |
| 3.7. AGUDEZA VISUAL   | 141 |
| 3.8. RECUENTO ENDOTELIA   | 142 |
| 3.9. ANÁLISIS MULTIVARIADO  | 144 |
| <b>DISCUSIÓN</b>  | 149 |
| <b>I. ESTUDIO I</b>   | 151 |
| 1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO  | 151 |
| 1.2. CIRUGÍA  | 151 |
| 1.3. RESULTADOS TENSIONALES   | 152 |
| 1.4. TRATAMIENTO HIPOTENSOR   | 153 |
| 1.5. TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO <sup>4</sup>   | 155 |
| 1.6. AGUDEZA VISUAL   | 156 |
| <b>2. ESTUDIO II</b>  | 157 |
| 2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO  | 157 |
| 2.2. CIRUGÍA  | 157 |
| 2.2.1. FACOEMULSIFICACIÓN E IMPLANTE DE LIO   | 157 |
| 2.2.2. IMPLANTE DEL ISTENT GLAUKOS® GTS-100   | 158 |
| 2.3. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS ANTIGLAUCOMATOSOS                                   | 158 |
| 2.3.1. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS EN TODOS LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO II | 158 |
| 2.3.2. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS EN CADA GRUPO INCLUIDO EN EL ESTUDIO II           | 159 |
| 2.4. TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO  | 163 |
| 2.5. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE LA CIRUGÍA  | 164 |
| 2.6. AGUDEZA VISUAL   | 165 |
| <b>3. ESTUDIO III</b>   | 166 |
| 3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO  | 166 |
| 3.2. CIRUGÍA  | 166 |
| 3.3. RESULTADOS TENSIONALES   | 167 |
| 3.4. TRATAMIENTO HIPOTENSOR   | 168 |
| 3.5. TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO  | 168 |
| 3.6. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE LA CIRUGÍA  | 170 |
| 3.7. AGUDEZA VISUAL   | 171 |
| 3.8. RECUENTO ENDOTELIAL  | 171 |
| 3.9. ANÁLISIS MULTIVARIADO  | 171 |
| <b>4. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS GLOBALES Y COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS DE GLAUKOS®</b>            | 173 |
| 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO  | 173 |
| 4.2. CIRUGÍA  | 174 |
| 4.3. EFECTO SOBRE LA PIO Y EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO   | 177 |
| 4.4. TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO  | 180 |
| 4.5. AGUDEZA VISUAL   | 181 |
| 4.6. RECUENTO ENDOTELIAL  | 181 |
| <b>5. COMPARACIÓN CON OTRAS CIRUGÍAS ANGULARES</b>  | 183 |



|  |     |
|--|-----|
| 6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO                                | 190 |
| 7. REPERCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN EL MANEJO DEL GLAUCOMA | 191 |
| CONCLUSIONES   | 197 |
| BIBLIOGRAFÍA   | 201 |
| ANEXOS   | 213 |
| ANEXO 1  | 215 |
| ANEXO 2  | 217 |
| ANEXO 3  | 219 |
| ANEXO 4  | 221 |
| ANEXO 5  | 225 |
| ANEXO 6  | 229 |
| ANEXO 7  | 231 |
| ANEXO 8  | 237 |
| ANEXO 9  | 243 |
| ANEXO 10   | 247 |





# RESUMEN

---



### ■ INTRODUCCIÓN

El Glaucoma es una de las causas más frecuentes de ceguera en la población occidental. Afecta en torno al 2% de la población española, lo que supone casi un millón de pacientes en nuestro país. El glaucoma es una neuropatía óptica adquirida caracterizada por alteraciones del campo visual y de la papila óptica en la que la elevación de la PIO se sigue considerando el principal factor de riesgo, aunque no es el único factor patogénico para el desarrollo de enfermedad.

El objetivo del manejo del glaucoma es preservar la función visual proporcionando un descenso mantenido y estable de la PIO, mediante tratamientos que aseguren el cumplimiento del paciente y tengan un perfil de seguridad favorable. Ninguna opción disponible hoy en día reúne todas estas características. El tratamiento farmacológico tiene problemas relacionados con el cumplimiento del régimen terapéutico, ausencia de respuesta en algunos pacientes, dificultades en la instilación de las gotas, existencia de efectos secundarios locales y sistémicos, etc. Además, algunos tratamientos disminuyen su eficacia hipotensora con el paso del tiempo, mientras que el uso prolongado de tratamientos con conservantes se asocia a problemas en la superficie ocular. El tratamiento láser, por lo general seguro, suele producir molestias e inflamación, la reducción de la PIO es de alrededor el 20-30% y su efecto hipotensor es limitado en el tiempo. La cirugía incisional, por lo general el procedimiento más eficaz para reducir la PIO, asocia con relativa frecuencia complicaciones, en algunos casos graves, como hipotonía, pérdida transitoria de agudeza visual, blebitis, endoftalmitis, etc. Debido a su carácter invasivo y a la existencia de tales complicaciones, la cirugía filtrante del glaucoma no suele emplearse en fases precoces de la enfermedad.

La cirugía de la catarata ha demostrado reducir por sí misma la PIO, si bien de forma modesta. Y tal hecho ocurre en ojos normales, con HTO o GPAA. Por ello, se ha propuesto su uso aislado en algunos casos de glaucoma en estadio incipiente o moderado.

En los últimos años se han producido importantes avances en el campo de la cirugía angular, que pretende restaurar la vía fisiológica de drenaje del humor acuoso (HA) a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm, aumentando el drenaje de HA. Su finalidad es conseguir reducciones de PIO estables asociadas a una baja tasa de complicaciones. Su uso combinado a la cirugía de la catarata permite asociar en un solo procedimiento quirúrgico dos técnicas, con un mayor descenso tensional que la cirugía de la catarata aislada o, al menos, menor necesidad de tratamiento farmacológico. El implante trabecular Glaukos® iStent es una de las cirugías angulares desarrolladas. Existen dos modelos de iStent Glaukos®. El iStent GTS-100 es un bypass trabecular de titanio, en forma de L, que se implanta en la malla trabecular, poniendo en comunicación la cámara anterior con el canal de Schlemm. El iStent GTS-400 es una evolución del diseño del anterior, con forma de chincheta y una técnica de inserción más sencilla.

## ■ OBJETIVOS

La presente Tesis Doctoral se diseñó con tres objetivos bien definidos:

**1º.** Evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto del implante trabecular Glaukos® iStent GTS-100 asociado a cirugía de catarata.

**2º.** Evaluar la efectividad y seguridad a medio plazo en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular del implante trabecular Glaukos® iStent GTS-100 asociado a cirugía de catarata vs cirugía de catarata aislada.

**3º.** Evaluar la efectividad y seguridad a corto plazo en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular del nuevo implante trabecular Glaukos® iStent GTS-400 asociado a cirugía de catarata.

## ■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñaron tres estudios diferentes, todos ellos prospectivos, unicéntricos y de evaluación clínica.

**Estudio I:** incluía 19 ojos de 19 pacientes con catarata en estadio quirúrgico y glaucoma de ángulo abierto (incluyendo pigmentario y pseudoexfoliativo) que fueron intervenidos de cataratas mediante facoemulsificación, inserción de LIO e implante de un iStent trabecular Glaukos® GTS-100 en el mismo acto quirúrgico. El seguimiento mínimo fue de 36 meses.

**Estudio II:** incluía 26 ojos de 26 pacientes con catarata en estadio quirúrgico y glaucoma de ángulo abierto (incluyendo pseudoexfoliativo) o hipertensión ocular. Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos. Grupo 1: Cirugía combinada de catarata e implante de dos iStent trabecular Glaukos® GTS-100 en el mismo acto quirúrgico; Grupo 2: Cirugía de catarata aislada. El seguimiento mínimo fue de 36 meses.

**Estudio III:** incluía 20 ojos de 20 pacientes con catarata en estadio quirúrgico y glaucoma de ángulo abierto (incluyendo pseudoexfoliativo) o hipertensión ocular que fueron intervenidos de cataratas mediante facoemulsificación, inserción de LIO e implante de dos iStent trabecular Glaukos® GTS-400 en el mismo acto quirúrgico. El seguimiento fue de 12 meses.

Se estudió la efectividad y seguridad del iStent asociado a cirugía de catarata. Las variables estudiadas en cuanto a eficacia fueron el efecto sobre la PIO y sobre el número de colirios antiglaucomatosos empleados por los pacientes. También se analizó la tasa de éxito del procedimiento, estableciéndose dos niveles de éxito. Éxito absoluto: PIO igual o menor a 18 mmHg sin tratamiento; Éxito relativo: PIO igual o menor a 18 mmHg con tratamiento o PIO igual o menor a 21 mmHg sin tratamiento. La seguridad fue analizada en función de la agudeza visual, las complicaciones asociadas al procedimiento y el estudio del recuento endotelial, éste último sólo en el tercer estudio.

X

## ■ RESULTADOS

El seguimiento medio del Estudio I fue de  $53,68 \pm 9,27$  meses y el del Estudio II fue de  $41,54 \pm 5,07$  meses. El seguimiento del Estudio III fue de 12 meses.

Los resultados obtenidos en los tres estudios en términos de eficacia se resumen en las dos siguientes tablas.

**Tabla 1.** Resultados tensionales y en número de colirios de los tres estudios incluidos en la Tesis Doctoral.

|                              | n     | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Descenso medio de PIO (%) | Descenso medio de colirios | Pacientes libres de tratamiento (%) |
|------------------------------|-------|---------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Estudio I                    | 19    | 12                  | $2,22 \pm 2,94$              | 11,28                     | $1,11 \pm 0,58$            | 83,3                                |
|                              |       | 36                  | $3,44 \pm 3,03$              | 17,79                     | $0,72 \pm 0,67$            | 50                                  |
|                              |       | 53,68               | $3,16 \pm 3,9$               | 16,33                     | $0,47 \pm 0,96$            | 42,1                                |
|                              |       | 60                  | $3,5 \pm 4,14$               | 17,74                     | $0,15 \pm 0,9$             | 23,1                                |
| Estudio II                   | 14    | 12                  | $1,71 \pm 3,6$               | 7,68                      | $0,93 \pm 0,73$            | 92,9                                |
|                              |       |                     | $8,14 \pm 4,38^*$            | $31,62^*$                 |                            |                                     |
|                              |       | 36                  | $1,14 \pm 4,09$              | 3,74                      | $0,43 \pm 0,85$            | 50                                  |
|                              |       |                     | $7,57 \pm 5^*$               | $28,68^*$                 |                            |                                     |
| Cirugía de Catarata + iStent | 41,54 |                     | $1,07 \pm 3,47$              | 3,69                      | $0,43 \pm 0,85$            | 50                                  |
|                              |       |                     | $7,5 \pm 4,4^*$              | $28,69^*$                 |                            |                                     |
|                              |       | 12                  | $-1,08 \pm 4,4$              | -9,37                     | $0,33 \pm 1,15$            | 58,3                                |
|                              |       |                     | $3,75 \pm 2,9^*$             | $15,75^*$                 |                            |                                     |
| Cirugía de Catarata aislada  | 41,54 | 36                  | $1,92 \pm 3,2$               | 8,15                      | $0 \pm 0,74$               | 25                                  |
|                              |       |                     | $6,75 \pm 2,22^*$            | $28,69^*$                 |                            |                                     |
|                              |       |                     | $2,67 \pm 3,6$               | 11,26                     | $0 \pm 0,74$               | 25                                  |
|                              |       |                     | $7,5 \pm 2,43^*$             | $31,42^*$                 |                            |                                     |
| Estudio III                  | 20    | 12                  | $3,2 \pm 3,75$               | 13,85                     | $1 \pm 0,79$               | 75                                  |
|                              |       |                     | $9,42 \pm 3^*$               | $35,68^*$                 |                            |                                     |

\*: dato respecto a PIO previa tras lavado.

**Tabla 2.** Tasa de éxito absoluto y relativo de cada uno de los tres estudios incluidos en la Tesis Doctoral.

|                   | Seguimiento (meses) | Exito absoluto (%) | Exito relativo (%) |
|-------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Estudio I         | 12                  | 66,66              | 77,77              |
|                   | 36                  | 50                 | 73,33              |
|                   | 53,68               | 31,5               | 78,95              |
|                   | 60                  | 16,66              | 75                 |
| Estudio II        | 12                  | 64,28              | 92,85              |
|                   | 36                  | 35,71              | 85,72              |
|                   | 41,54               | 42,86              | 85,72              |
|                   |                     |                    |                    |
| Catarata + iStent | 12                  | 16,66              | 58,33              |
|                   | 36                  | 33,33              | 83,33              |
|                   | 41,54               | 33,33              | 91,66              |
|                   |                     |                    |                    |
| Estudio III       | 12                  | 50                 | 95                 |



En cuanto la seguridad del procedimiento, no aconteció ninguna complicación con repercusión visual en ninguno de los pacientes. Solo cabe reseñar la desinserción hacia la cámara anterior de un implante iStent mal posicionado en un paciente del Estudio II. El implante se sinequió al iris durante el postoperatorio, sin producir inflamación, alteración de la agudeza visual o pérdida significativa de celularidad endotelial. La agudeza visual media mejoró en todos los estudios, presentando todos los pacientes mejoría de agudeza visual al final del seguimiento, excepto dos casos con degeneración macular. Se evaluó la pérdida endotelial al año de la cirugía en el tercer estudio, que fue del 13,22%.

## ■ CONCLUSIONES

**1.** El empleo del Glaukos® iStent GTS-100 asociado a cirugía de catarata es una técnica eficaz y segura a largo plazo en el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto y catarata en estadio quirúrgico.

**2.** Se ha objetivado una ligera pérdida de eficacia del procedimiento a largo plazo, con disminución de la tasa de éxito absoluto del procedimiento.

**3.** El empleo del Glaukos® iStent GTS-100 asociado a cirugía de catarata es una técnica eficaz y segura a medio plazo en el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto o HTO y catarata en estadio quirúrgico.

XII

**4.** Asociar el implante trabecular iStent GTS-100 a la facoemulsificación no aporta un mayor descenso tensional que la cirugía de catarata aislada, sí bien sí consigue una reducción del número de colirios empleados por los pacientes.

**5.** Asociar el implante trabecular iStent GTS-100 a la facoemulsificación consigue una tasa de éxito absoluto superior a la facoemulsificación aislada.

**6.** El empleo del Glaukos® iStent GTS-400 asociado a cirugía de catarata es una técnica eficaz y segura a corto plazo en el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto o HTO y catarata en estadio quirúrgico.

**7.** El descenso en celularidad endotelial tras la implantación del iStent GTS-400 asociada a facoemulsificación no es superior al producido por la facoemulsificación aislada.





## ABREVIATURAS

---



|       |  |
|-------|--|
| PIO:  | Presión intraocular                      |
| AV:   | Agudeza visual                           |
| LIO:  | Lente intraocular                        |
| HTO:  | Hipertensión ocular                      |
| LH:   | Lámpara de hendidura                     |
| GCC:  | Grosor corneal central                   |
| LA:   | Longitud axial                           |
| BME:  | Biomicroscopía especular                 |
| BSS:  | Balanced Salt Solution                   |
| I/A:  | Irrigación/aspiración                    |
| OD:   | Ojo derecho                              |
| OI:   | Ojo izquierdo                            |
| NO:   | Nervio óptico                            |
| CV:   | Campo visual                             |
| SAP:  | Sinequias anteriores periféricas         |
| HA:   | Humor acuoso                             |
| GCAA: | Glaucoma crónico de ángulo abierto       |
| CEIO: | Cuerpo extraño intraocular               |
| PFC:  | Panfotocoagulación                       |
| OVCR: | Oclusión vena central de la retina       |
| CC:   | Cuerpo ciliar                            |
| ROP:  | Retinopatía de la prematuridad           |
| SVPH: | Síndrome de vítreo primario hiperplásico |
| GPAA: | Glaucoma primario de ángulo abierto      |
| BMU:  | Biomicroscopía electrónica               |
| OCT:  | Optic coherence tomography               |
| GCAC: | Glaucoma crónico de ángulo cerrado       |
| EPNP: | Esclerectomía profunda no perforante     |
| MMC:  | Mitomicina C                             |
| MD:   | Membrana de Descemet                     |
| OHTS: | Ocular Hypertension Treatment Study      |
| GPAA: | Glaucoma primario de ángulo abierto      |
| PEX:  | Glaucoma pseudoexfoliativo               |
| PIGM: | Glaucoma pigmentario                     |
| EGS:  | European Glaucoma Society                |



# ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS

---





## ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS

En esta Tesis se distinguen siete partes: Introducción, objetivos, sujetos, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones y bibliografía.

La introducción comienza realizando una revisión pormenorizada del glaucoma, incluyendo definición, clasificación, epidemiología y factores de riesgo. En el siguiente gran apartado se describe la dinámica del humor acuoso, prestando especial interés en los procesos de formación y drenaje del mismo. En el tercer apartado de la introducción se realiza una justificación de la cirugía angular del glaucoma, repasando de forma minuciosa las técnicas más empleadas hoy en día. Posteriormente, en el cuarto apartado, se describe el efecto que la cirugía de catarata aislada tiene sobre la tensión ocular. El quinto apartado de la introducción repasa las diferentes posibilidades terapéuticas en pacientes afectados de glaucoma que presentan también catarata en estadio quirúrgico. Por último, se realiza una descripción de la histología y fisiología del endotelio corneal, para finalizar describiendo los cambios endoteliales tras cirugía de catarata y cirugía de glaucoma.

En la segunda parte de esta tesis se exponen de forma breve y concreta los objetivos del trabajo de Tesis doctoral, que se pueden resumir en evaluar la eficacia y seguridad del implante trabecular Glaukos® asociado a cirugía de catarata en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y catarata en estadio quirúrgico.

La tercera parte corresponde a la descripción de los sujetos, material y métodos utilizados para la realización de esta Tesis. La Tesis contiene tres estudios, todos ellos prospectivos, unicéntricos y de evaluación clínica. Sus características, así como los criterios de inclusión y exclusión de cada uno de ellos, son expuestos con detalle. A continuación repasamos los detalles éticos del estudio, para posteriormente explicar de forma minuciosa cada una de las exploraciones realizadas a los pacientes. En el sexto y séptimo punto de material y métodos detallamos las características del implante trabecular Glaukos® GTS-100 y GTS-400. El octavo apartado explica, paso a paso, la técnica quirúrgica a la que fueron sometidos los pacientes. Por último, se hace mención a las técnicas estadísticas empleadas en el análisis de las distintas variables.

En la cuarta parte se exponen los resultados de los tres estudios incluidos en la Tesis, con una descripción analítica de los resultados acompañada de tablas, imágenes y figuras que ilustran y documentan las observaciones realizadas.

La quinta parte corresponde a la discusión, y en ella se analizan de forma crítica los resultados obtenidos. La discusión se divide en dos partes. En primer lugar se analizan por separado los resultados de cada uno de los tres estudios incluidos en la tesis doctoral para, a continuación, resumir y analizar dichos resultados en su conjunto, comparando a su vez los resultados obtenidos con los publicados previamente con esta técnica y con los de otras cirugías angulares similares. En segundo lugar se discute la repercusión de estos resultados en el manejo de los pacientes con glaucoma, abordando los posibles puntos fuertes y débiles de la técnica y su situación dentro del escalón terapéutico de la terapia antiglaucomatosa.

En la sexta parte se enumeran las principales conclusiones del trabajo.

En la séptima y última parte, bibliografía, se incluyen las referencias de los trabajos científicos consultados para la realización de esta tesis.



# HALLAZGOS ORIGINALES DE NUESTRO TRABAJO

---

XXIII



## **HALLAZGOS ORIGINALES DE NUESTRO TRABAJO**

El Estudio I incluido en esta tesis doctoral supone el primer estudio prospectivo a largo plazo que evalúa la eficacia y seguridad del implante trabecular Glaukos® iStent GTS-100 combinado con facoemulsificación en el tratamiento de pacientes con catarata en estadio quirúrgico y glaucoma de ángulo abierto leve-moderado.

Asimismo, el Estudio III es el primer estudio que evalúa la eficacia y seguridad del nuevo implante trabecular Glaukos® iStent GTS-400, en nuestro caso combinado con facoemulsificación, en el tratamiento de pacientes con catarata en estadio quirúrgico y glaucoma de ángulo abierto leve-moderado o hipertensión ocular. Es, además, el primer estudio que evalúa la repercusión sobre el endotelio corneal de una cirugía angular.

En su conjunto, esta tesis doctoral demuestra la eficacia y seguridad del iStent en el manejo de pacientes con catarata en estadio quirúrgico asociada a glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Aporta resultados novedosos, referidos fundamentalmente a la eficacia y seguridad a largo plazo en el caso del GTS-100, que ayudarán a posicionar el implante trabecular Glaukos® en el algoritmo terapéutico del glaucoma leve-moderado, una enfermedad muy frecuente y con una importante repercusión visual en estadios avanzados.



# **PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS**

---

XXVII





## **PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS**

### **■ 1. ARTÍCULOS PUBLICADOS**

**1.1. Arriola-Villalobos P**, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, García-Feijoó J. Combined iStent trabecular by-pass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract. A long term study. *Br J Ophthalmol* (aceptado, pendiente de publicación).

**1.2. Morales L**, Martínez-de-la-Casa JM, García Feijoó J, Díaz-Valle D, **Arriola-Villalobos P**, García-Sánchez J. Glaukos trabecular stent used to treat steroid-induced glaucoma. *European Journal of Ophthalmology* 2011 Oct 28:0. doi: 10.5301/ejo.5000073.

### **■ 2. COMUNICACIONES A CONGRESOS**

**2.1. Arriola-Villalobos P**, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, Benítez-del-Castillo JM, García-Feijoó J. Glaukos iStent and cataract surgery for coexistent open-angle glaucoma and cataract. A long term study. *ARVO Meeting 2011. Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52: E-Abstract 2638.



## JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

XXXI



## JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El Glaucoma es una de las causas más frecuentes de ceguera en la población occidental. Afecta en torno al 2% de la población española, lo que supone casi un millón de pacientes en nuestro país.

No existe ninguna opción terapéutica perfecta para el Glaucoma. El tratamiento farmacológico tiene problemas relacionados con el cumplimiento del régimen terapéutico, ausencia de respuesta en algunos pacientes, dificultades en la instilación de las gotas, existencia de efectos secundarios locales y sistémicos, etc. Además, algunos tratamientos disminuyen su eficacia hipotensora con el paso del tiempo, mientras que el uso prolongado de tratamientos con conservantes se asocia a problemas en la superficie ocular. El tratamiento láser, por lo general seguro, suele producir molestias e inflamación, la reducción de la PIO es de alrededor el 20-30% y su efecto hipotensor es limitado en el tiempo. La cirugía incisional, por lo general el procedimiento más eficaz para reducir la PIO, asocia con relativa frecuencia complicaciones, en algunos casos graves, como hipotonía, pérdida transitoria de agudeza visual, blebitis, endoftalmitis, etc.

En los últimos años, al igual que en otras patologías oftalmológicas, se hace especial hincapié en la búsqueda de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, que permitan obtener buenos resultados sin el riesgo de graves complicaciones y en el contexto de una técnica quirúrgica sencilla y fácilmente reproducible. La cirugía angular, que pretende restaurar la vía fisiológica de drenaje del humor acuoso (HA) a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm, aumentando el drenaje de HA, es uno de las técnicas más en boga dentro de la cirugía mínimamente invasiva del glaucoma. El implante trabecular Glaukos® iStent es una de las cirugías angulares desarrolladas. Se han comunicado resultados a corto plazo del iStent GTS-I00, pero no existe ningún estudio que evalúe su eficacia y seguridad a largo plazo, combinado con facoemulsificación, en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Por otro lado, Glaukos ha desarrollado un nuevo iStent, el GTS-400, que es una evolución del diseño del anterior, con forma de chincheta y una técnica de inserción más sencilla. No existe ningún estudio publicado hasta la fecha que evalúe la eficacia y seguridad de este nuevo implante trabecular en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular (HTO).

XXXIII

Las hipótesis de la presente tesis son:

**1º.** El implante trabecular Glaukos® iStent GTS-I00 asociado a cirugía de catarata en el tratamiento de pacientes con catarata en estadio quirúrgico y glaucoma de ángulo abierto consigue reducir de forma significativa la presión intraocular (PIO) y el número de colirios antiglaucomatosos a largo plazo, sin asociar complicaciones con repercusión visual.

**2º.** El implante trabecular Glaukos® iStent GTS-I00 asociado a cirugía de catarata en el tratamiento de pacientes con catarata en estadio quirúrgico y glaucoma de ángulo abierto o HTO consigue, a medio plazo, reducir de forma significativa la PIO y el número de colirios antiglaucomatosos en comparación con el descenso obtenido tras cirugía de catarata aislada, sin asociar complicaciones con repercusión visual.

**3º.** El implante trabecular Glaukos® iStent GTS-400 asociado a cirugía de catarata en el tratamiento de pacientes con catarata en estadio quirúrgico y glaucoma de ángulo abierto o HTO consigue reducir de forma significativa la PIO y el número de colirios antiglaucomatosos a corto plazo, sin asociar complicaciones con repercusión visual.



# INTRODUCCIÓN

---





## ■ I. GLAUCOMA

### I.1.DEFINICIÓN DE GLAUCOMA

Clásicamente el glaucoma ha sido definido como una neuropatía óptica caracterizada por alteraciones del campo visual y de la papila óptica en la que la elevación de la PIO se sigue considerando el principal factor de riesgo, aunque no es el único factor patogénico para el desarrollo de enfermedad<sup>1</sup>.

El glaucoma no es una entidad clínica aislada<sup>2</sup> sino que engloba una serie de enfermedades crónicas y progresivas de diversas etiologías, cuyo rasgo común es ser neuropatías ópticas adquiridas caracterizadas por la excavación paulatina de la cabeza del nervio óptico y el adelgazamiento del rodete neuroretiniano (RNR). Como resultado, se producen cambios histopatológicos en la papila que dan lugar a la pérdida de células ganglionares. Cuando esta pérdida es significativa, los pacientes desarrollan una disminución en su campo visual (CV) relacionada con la alteración del nervio óptico. La pérdida de fibras nerviosas confiere a la papila una configuración glaucomatosa típica y en la retina se produce una disminución en la visibilidad de la capa de fibras nerviosas (CFN)<sup>3</sup>. Actualmente se considera que alteraciones documentadas de la CFN o de la papila pueden considerarse como diagnósticas de glaucoma aun en presencia de un campo visual convencional normal.

### I.2.CLASIFICACIÓN DEL GLAUCOMA

Hasta hace poco, los términos primario o secundario han sido muy útiles en la definición actual de glaucoma, y su uso sigue siendo muy extendido. Con todo, en los últimos años han aparecido nuevos conceptos que han completado la clasificación del glaucoma, y que hacen referencia a la anatomía angular, aspectos bioquímicos y genéticos, así como al grado de alteración del campo visual y el nervio óptico. Además, es importante determinar el comportamiento de la PIO en el paciente, atendiendo no sólo a su medida, sino también a las fluctuaciones diarias.

Otro concepto muy manejado en la clasificación del glaucoma es el estado del ángulo camerular. Así, se dividen los glaucomas en glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado, clasificación que tiene especial importancia desde el punto de vista del manejo terapéutico. De este modo la clasificación más empleada hasta hace pocos años divide los glaucomas en glaucomas de ángulo abierto o cerrado, determinando en cada uno de ellos si es primario o secundario (Tabla I). Los glaucomas primarios son típicamente bilaterales y probablemente tienen una base genética. Por el contrario, en los glaucomas secundarios existe algún factor ocular o sistémico predisponente. Pueden ser unilaterales o bilaterales y algunos pueden tener una base genética y otros sin embargo son adquiridos. El concepto de glaucoma de la infancia ocupa un espacio propio, por sus particularidades.

**Tabla 1.** Clasificación del Glaucoma según el estado del ángulo camerular.

| TIPO  | CARACTERÍSTICAS  |
|---|--|
| <b>Glaucoma de ángulo abierto</b><br><b>Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)</b><br><b>Glaucoma normotensional</b><br><b>Glaucoma de ángulo abierto juvenil</b><br><b>Sospecha de glaucoma</b><br><b>Glaucoma secundario de ángulo abierto</b>  | <p>No asociado con anomalías sistémicas u oculares que produzcan resistencia al flujo de salida o daño al NO. Normalmente asociado a PIO elevada</p> <p>Se considera un subtipo del GPAA en el que la PIO es normal</p> <p>GPAA diagnosticado en pacientes entre 10-30 años</p> <p>NO y CV normal con PIO elevada<br/>NO y/o CV sospechoso con PIO normal</p> <p>Aumento de la resistencia trabecular al flujo de salida asociado a otras condiciones (glaucoma pigmentario, facóltico...)<br/>Resistencia post-trabecular aumentada por incremento de la presión venosa episcleral (fístula carotido-cavernosa)</p>   |
| <b>Glaucoma de ángulo cerrado</b><br><b>Glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) con bloqueo pupilar relativo</b><br><b>Cierre angular agudo</b><br><b>Cierre angular subagudo (Cierre angular intermitente)</b><br><b>Cierre angular crónico</b><br><b>Glaucoma secundario de ángulo cerrado con bloqueo pupilar</b><br><b>Glaucoma secundario de ángulo cerrado sin bloqueo pupilar</b><br><b>Síndrome iris plateau</b> | <p>Restricción del flujo de humor acuoso de la cámara posterior a la anterior; iris periférico en contacto con la malla trabecular</p> <p>Elevación brusca de la PIO por obstrucción súbita de la malla trabecular</p> <p>Episodios breves y repetidos de cierre angular con síntomas leves y PIO elevada; frecuentemente preludio de un cierre angular agudo</p> <p>Elevación de la PIO causada por el cierre permanente de zonas variables del ángulo camerular por SAP</p> <p>Seclusión pupilar; glaucoma facomórfico</p> <p>Mecanismo de empuje posterior: Diafragma irido-cristaliniano empujado hacia delante (tumor de segmento posterior; efusión uveal, glaucoma maligno...)<br/>Mecanismo de empuje anterior: Anomalía en segmento anterior que empuja el iris hacia detrás, formando SAP (glaucoma neovascular, inflamación...)</p> <p>Cierre angular primario con o sin bloqueo pupilar. El bloqueo pupilar no es el mecanismo predominante del cierre angular</p> |
| <b>Glaucoma de la infancia</b><br><b>Glaucoma primario congénito o infantil</b><br><b>Glaucoma asociado con anomalías congénitas</b><br><b>Glaucoma secundario infantil</b>   | <p>Glaucoma primario que aparece desde el nacimiento hasta los primeros años de vida</p> <p>Asociado con enfermedades oculares (disgenesia segmento anterior; aniridia)<br/>Asociado con enfermedades sistémicas (rubéola, Síndrome de Lowe)</p> <p>(Retinoblastoma, traumatismos...)</p>  |

Esta clasificación simplifica en demasía la estructuración del glaucoma, y parece especialmente inadecuada para la clasificación del glaucoma de ángulo cerrado<sup>1</sup>. Hablar de glaucomas primarios o secundarios deja en evidencia la falta de conocimiento sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de los glaucomas primarios, que quedan encuadrados bajo ese epígrafe cuando no se puede determinar anomalía anatómica alguna que conduce a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso y a la elevación de la PIO. Hoy en día, es mejor admitir que todos los glaucomas son secundarios, se conozca o no la anomalía que lo produce.

Así, toma fuerza clasificar los glaucomas desde un punto de vista etiopatogénico, en el que se determina la localización de la obstrucción de salida del humor acuoso y los diversos factores implicados en cada localización (Tabla 2)<sup>3</sup>.

Tabla 2. Clasificación del glaucoma según el mecanismo de obstrucción de la salida del humor acuoso.

| MECANISMOS GLAUCOMA ÁNGULO ABIERTO  |   |  |
|---|---|--|
| Pretrabecular   | Trabecular  | Postrabecular  |
| <b>Membrana fibrovascular (glaucoma neovascular)</b><br><br><b>Capa endotelial, con membrana Descemet-like con frecuencia</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Síndrome ICE</li><li>- Distrofia polimorfa posterior</li><li>- Traumatismos</li></ul><br><b>Crecimiento epitelial</b><br><br><b>Invaginación fibrosa</b><br><br><b>Membrana inflamatoria</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- UH Fuchs</li><li>- Queratitis intersticial luética</li></ul> | <b>Idiopático</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- GCAA</li><li>- Glaucoma juvenil de ángulo abierto</li></ul><br><b>“Atasco” en malla trabecular</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Células hemáticas<ul style="list-style-type: none"><li>G. de células fantasmas</li><li>G. hemorrágico</li></ul></li><li>- Macrófagos<ul style="list-style-type: none"><li>G. hemolítico</li><li>G. facolítico</li><li>G. melanomalítico</li></ul></li><li>- Células neoplásicas</li><li>- Pigmento<ul style="list-style-type: none"><li>G. pigmentario</li><li>G. pseudoexfoliativo</li><li>G. maligno</li></ul></li><li>- Proteínas Uveítis</li><li>- Viscoelásticos</li></ul><br><b>Alteraciones de la malla trabecular</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- G. cortisónico</li><li>- Edema<ul style="list-style-type: none"><li>Uveítis (trabeculitis)</li><li>Escleritis-epiescleritis</li></ul></li><li>Alkalis</li><li>- Recesión angular traumática</li><li>- CEIO</li></ul> | <b>Obstrucción del canal de Schlemm</b><br><br><b>Aumento presión venosa episcleral</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Fístula carotido cavernosa</li><li>- Trombosis seno cavernoso</li><li>- Tumores retrobulbares</li><li>- Oftalmopatía tiroidea</li><li>- Obstrucción vena cava superior</li><li>- Tumores mediastínicos</li><li>- Síndrome Sturge-Weber</li></ul> |

Tabla 2. (Continuación).

MECANISMOS GLAUCOMA ÁNGULO CERRADO

| Anterior   | Posterior   | Anomalías<br>Desarrollo Ángulo   |
|--|---|--|
| <b>Contractura de membranas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- G. neovascular</li><li>- Síndrome ICE</li><li>- Distrofia polimorfa post</li><li>- Traumatismo</li></ul> <b>Consolidación de productos inflamatorios</b> | <b>Con bloqueo pupilar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Por alteraciones cristaliniánas</li><li>G. facomórfico</li><li>Ectopia lentis</li></ul> <b>Sin bloqueo pupilar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- G. maligno</li><li>- Alteraciones cristaliniánas</li><li>G. facomórfico</li><li>Ectopia lentis</li><li>- Tras extracción cristalino (empuje vítreo)</li><li>- Rotación anterior de CC</li><li>Tras cerclaje escleral</li><li>Tras PFC</li><li>OVCR</li><li>- Tumores intraoculares</li><li>Melanoma</li><li>Retinoblastoma</li><li>- Quistes de iris y CC</li><li>- Contracción tejido retrolenticular</li><li>ROP, SVP</li></ul> | <b>Desarrollo incompleto del canal Schlemm-malla trabecular</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Glaucoma congénito infantil</li><li>- Síndrome Axenfeld-Rieger</li><li>- Anomalía Peters</li></ul> <b>Adherencias iridocorneales</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bandas anchas (Axenfeld-Rieger)</li><li>- Bandas finas (Aniridia)</li></ul> |

GCAA: Glaucoma crónico de ángulo abierto; CEIO: Cuerpo extraño intraocular; PFC: Panfotocoagulación; OVCR: Oclusión vena central de la retina; CC: Cuerpo ciliar; ROP: Retinopatía de la prematuridad; SVP: Síndrome de vítreo primario hiperplásico.

1.3.EPIDEMIOLOGÍA DEL GLAUCOMA

La neuropatía óptica glaucomatosa es una de las causas de ceguera más importantes en el mundo<sup>4-6</sup>. Aunque la prevalencia real no se conoce, se estima que afecta a entre el 1% y el 2,4% de la población blanca mayor de 40 años. La prevalencia aumenta con la edad, de modo que en mayores de 70 años oscila entre el 3% y el 4,7%<sup>4-7</sup> y es también significativamente mayor en la raza negra, donde afecta a población algo más joven<sup>8</sup>.

El glaucoma crónico simple o de ángulo abierto constituye la segunda causa de ceguera permanente en Estados Unidos y es la principal causa entre los afroamericanos, donde la prevalencia se estima en torno al 6% - 8%. En 1991, en Estados Unidos, el coste anual del glaucoma se estimó en casi 3.000 millones de dólares, lo que nos da una idea del importante coste sociosanitario que acarrea la enfermedad.

En España, la prevalencia entre la población de 50 a 60 años se calcula que es del 1% al 2% au-

mentando al 3% - 4% en mayores de 70 años. En el estudio realizado en 1987 por la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE) y la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) se determinó que el glaucoma era la quinta enfermedad ocular más frecuente y la causa del 12,5% de las cegueras<sup>6</sup>. Existe un único estudio epidemiológico realizado en España, publicado en 2004. Este estudio cifra la prevalencia de glaucoma en el 2,1% de la población y de la hipertensión ocular en el 1,7% de la población y muestra cifras de prevalencia similares a las obtenidas en otros estudios epidemiológicos en población caucásica. En él se observó un aumento de la prevalencia de glaucoma con la edad, así como una mayor prevalencia, no estadísticamente significativa, en hombres<sup>9</sup>.

La frecuencia de cada uno de los tipos de glaucoma tiene importantes variaciones geográficas, aunque la forma más frecuente en el mundo es el glaucoma primario de ángulo abierto. Entre la población blanca, la proporción de glaucoma de ángulo abierto con respecto a la de ángulo cerrado es de 11 a 1, mientras que esta proporción entre la población negra es de 150 a 1. Sin embargo, en China la prevalencia del glaucoma de ángulo cerrado es 3 veces superior a la del glaucoma de ángulo abierto<sup>8</sup>.

#### 1.4.FACTORES DE RIESGO DEL GLAUCOMA

Son varios los factores de riesgo que influyen en el desarrollo del glaucoma crónico simple de ángulo abierto, y desgraciadamente, muchos de ellos no son modificables puesto que son características del sujeto como la raza, el sexo, la miopía, la edad, la genética, etc. Dentro del grupo de los tratables, el más importante es la presión intraocular, junto a factores vasculares que en los últimos tiempos han demostrado desempeñar un papel relevante en la enfermedad.

##### 1.4.1. FACTORES DEMOGRÁFICOS<sup>10-12</sup>

###### a) Raza<sup>8</sup>

Existe un mayor índice de incidencia de glaucoma en razas de pigmentación densa. Aunque no hay evidencia de que estas razas presenten valores de presión intraocular más altos que los sujetos caucásicos, parecen tener una mayor vulnerabilidad en la cabeza del nervio óptico, reflejada en un mayor cociente excavación/papila. Estas conclusiones se basan sobre todo en estudios comparativos entre población negra y caucásica. La prevalencia (incidencia x duración de la enfermedad) es 4.3 veces mayor en las personas de color. Estos sujetos normalmente presentan signos de enfermedad de manera más temprana, su evolución es más rápida y presentan más dificultades a la hora del tratamiento. Pero estos dos últimos factores pueden ser consecuencia del diagnóstico tardío de la enfermedad.

Asimismo parece existir evidencia de otros grupos étnicos con un menor riesgo de padecer la enfermedad que los blancos, como pueden ser los esquimales de Alaska, la población china de la zona de Shunyi, los indios Zuni de Nuevo México, etc.

Por último, aunque la incidencia del glaucoma en Japón aumenta con la edad, al igual que en los países caucásicos, la PIO no lo hace, siendo más frecuente el glaucoma de tensión normal<sup>13,14</sup>.

###### b) Sexo

Los datos relativos al sexo más propenso a sufrir glaucoma no son coincidentes e incluso algunas veces son contradictorios. La mayor parte de los estudios indican que la presión intraocular es más alta en las mujeres que en los hombres, pero en cuanto a la prevalencia del glaucoma, algunos autores afirman que las mujeres sufren la enfermedad con doble frecuencia que los varones<sup>15</sup> mientras otros afirman justamente lo contrario<sup>13</sup>.

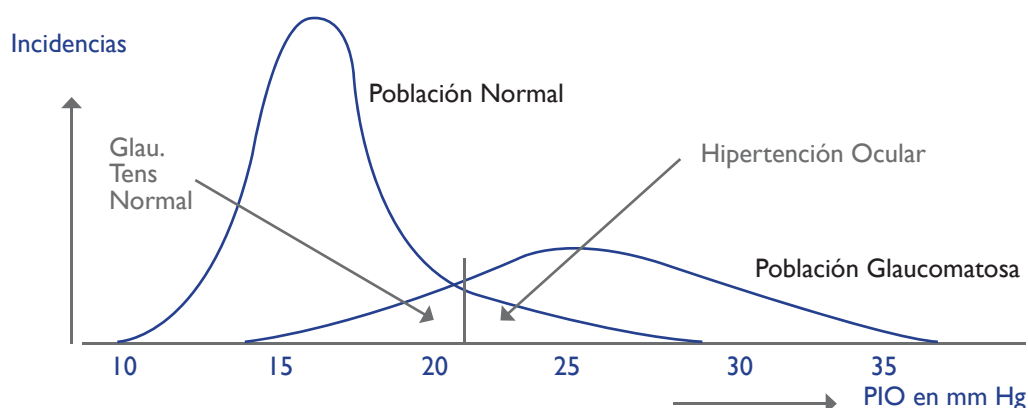
### c) Edad

Prácticamente todos los estudios coinciden en que la incidencia y prevalencia del glaucoma crónico de ángulo abierto aumenta con la edad, sobre todo después de los 40 años. La incidencia puede ser hasta siete veces más alta después de los 60 años de edad. Con los años se presentan múltiples alteraciones biológicas en los tejidos y en la función del cuerpo humano, pero hasta hoy se desconoce cual de estos cambios es el que lleva al desarrollo de la enfermedad. La presión intraocular aumenta con la edad<sup>16</sup>, pero ésta no parece ser la única explicación para el aumento de la incidencia, ya que, como hemos dicho, la PIO no aumenta con la edad en los sujetos japoneses mientras sí lo hace la incidencia del glaucoma<sup>17</sup>. Las últimas teorías que apuntan a la importancia de las alteraciones vasculares en el desarrollo de la enfermedad pueden dar una explicación a estos hechos.

## I.4.2. FACTORES OCULARES

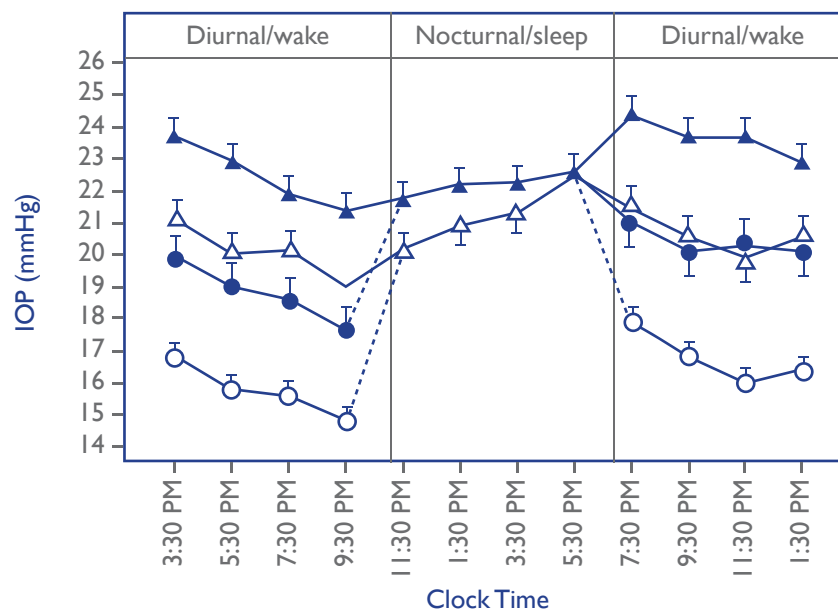
### a) PIO

Recordemos que la presión intraocular media en el adulto de 40 a 60 años es de 15 mmHg con una desviación estándar de 3 mmHg, aunque la distribución no es puramente gaussiana<sup>18</sup> (Figura 1). Existe una variación diurna en la PIO con un rango de 3-6 mmHg, siendo más alta en las últimas horas de la madrugada<sup>19</sup> (Figura 2).



**Figura 1.** Distribución de la PIO en población normal y glaucomatosa. La presión intraocular (PIO) media en adultos normales (entre 40 y 60 años) es de 15 mmHg, con una desviación estándar de 3 mmHg. Sin embargo su distribución no es puramente gaussiana. Los valores de presión intraocular situados dentro de los límites de dos desviaciones son denominados valores de tensión normal, mientras que los sujetos con presiones situadas por encima de 21 mmHg son considerados “hipertensos oculares”.

La presión intraocular es el factor de riesgo que presenta una relación causa-efecto más directa en el desarrollo del glaucoma. Existe un aumento de la prevalencia del glaucoma con valores elevados de PIO. Según algunos autores, el riesgo de desarrollar glaucoma es unas 15 veces mayor en sujetos con presiones intraoculares elevadas que en sujetos con presiones bajas<sup>20</sup>. Esto, unido a que presiones por encima de 21 mmHg son menos comunes en la población general, hace que parezca lógico el clasificar a estos sujetos como “sospechosos de glaucoma”.



**Figura 2.** Variación de la PIO a lo largo de las 24h del día en sujetos sanos, tomada con el sujeto sentado (puntos negros) y en decúbito supino (puntos blancos)<sup>19</sup>.

## b) Miopía<sup>21</sup>

Parece existir una relación clara entre la miopía y el glaucoma, siendo los sujetos miopes dos o tres veces más propensos a desarrollar la enfermedad que los sujetos emétopes, independientemente de que puedan presentar otros factores de riesgo<sup>22</sup>. Puede que este hecho no se deba a ninguna razón anatómica ni fisiológica concreta, sino a las dificultades que conlleva la interpretación del estudio de la papila y del campo visual en estos pacientes, así como al mayor control oftalmológico que requieren, que permite un diagnóstico más temprano. Sin embargo es probable que sea debido a que los sujetos miopes suelen presentar niveles elevados de PIO.

### 1.4.2. FACTORES EXTRAOCULARES

#### a) Diabetes<sup>23</sup>

Existe una relación directa entre la diabetes y la elevación de la presión intraocular, pero la supuesta mayor vulnerabilidad de estos pacientes en el desarrollo del glaucoma es aún tema controvertido.

Los vasos sanguíneos de los pacientes diabéticos son relativamente delgados y las anomalías en la micro-circulación de la cabeza del nervio óptico pueden jugar un papel importante en la enfermedad. Por lo tanto resulta tentador afirmar la existencia de una relación clara entre ambas enfermedades. Sin embargo, como en el caso de la miopía, los pacientes diabéticos son sometidos a un control médico y oftalmológico mucho más riguroso que el resto de la población y esto puede resultar en un diagnóstico precoz que puede ser interpretado como asociación directa.

#### b) Presión arterial<sup>24</sup>

Aunque la teoría vascular en la patogénesis del glaucoma adquirió un segundo plano durante muchos años por la aceptación generalizada de la teoría mecánica, la compleja asociación entre la presión arterial sistémica y el glaucoma es cada día más aceptada en el mundo de la oftalmología.

Son muchos los autores<sup>25</sup> que han mostrado evidencia de que el daño glaucomatoso está asociado a alteraciones en la circulación sanguínea, tanto en los vasos oculares como en los capilares de la cabeza del nervio óptico.



Autores como Bonomi han encontrado recientemente una correlación positiva entre la presión arterial sistémica y la PIO, así como una asociación entre la presión diastólica baja y un aumento en la frecuencia del glaucoma de alta tensión, aunque no han encontrado relación con enfermedades vasculares sistémicas.

Otros autores afirman que algunas enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad, así como la hipotensión nocturna pueden jugar un papel importante en el desarrollo y progresión del glaucoma en muchos casos, independientemente de la presión intraocular. Afirman también que la edad puede no ser un factor de riesgo “per se” para el glaucoma, sino un índice indirecto que influye en la enfermedad cardiovascular.

Parece que la hipotensión vascular produce una reducción del flujo arterial a nivel del nervio óptico, lo cual se puede ver agravado por una presión intraocular alta, que da lugar al daño glaucomatoso. El flujo vascular baja por las noches, produciéndose el nivel más bajo a las 2-3 de la madrugada, coincidiendo con el pico de PIO. Esto conduce a una crisis en los procesos hemodinámicos del nervio óptico.

Según Flammer<sup>25</sup>, en el ojo glaucomatoso la perfusión ocular a nivel de la retina y la coroides no es normal y es frecuente encontrar zonas de isquemia en órganos adyacentes e incluso distantes. Estas alteraciones vasculares pueden no ser debidas solamente a un proceso de arterioesclerosis, sino a una deficiente regulación vascular que produce niveles extremadamente bajos de presión sanguínea durante la noche, coincidiendo con los niveles de PIO más altos. El problema principal parece residir en una alteración en los mecanismos de autoregulación del ojo. En un ojo normal, cuando la PIO baja, los vasos sanguíneos se expanden, bajando la resistencia al flujo y de esta manera se mantienen unos niveles de perfusión constantes. En el ojo glaucomatoso esto no se cumple y la resistencia al flujo se puede ver incluso aumentada. Estas situaciones parecen ser las responsables de desencadenar el proceso de daño celular por apoptosis.

### c) Historia familiar<sup>26,27</sup>

No hay duda de la existencia de factores familiares que juegan un papel importante en el glaucoma. Aproximadamente el 15-25% de los pacientes con glaucoma proceden de familias con historia de haber padecido la enfermedad. Aún así, el riesgo exacto es difícil de estimar. Algunos autores han encontrado que puede ser de aproximadamente el 16.4%<sup>28</sup>.

El riesgo aumenta en pacientes de más de 40 años. El mecanismo de transmisión de la enfermedad se desconoce, pero la clave puede estar en múltiples factores hereditarios y no en un sólo gen, ya que es frecuente que familiares de primer grado de pacientes glaucomatosos no lo desarrollen.

Actualmente, se está haciendo un esfuerzo considerable para encontrar marcadores genéticos del GPAA y otros glaucomas secundarios. Numerosos loci han sido implicados en la patogenia del GCAA (Figura 3), como el MYOC/TIGR del cromosoma 1q<sup>29</sup>, el LMX1B<sup>30</sup>, el PITX2 (relacionado con el Síndrome de Axenfeld-Rieger)<sup>31</sup>, CYP11B<sup>32</sup>, etc. Con todo, son tres los genes identificados, la Miocilina<sup>33</sup>, la Optineurina<sup>34</sup> y el WDR36<sup>35</sup>.

Es indudable que si se pudieran entender completamente estos mecanismos, sería mucho más fácil detectar la enfermedad durante sus fases iniciales, antes de que se produzcan defectos visuales irrecuperables.

| Locus         | Chromosomal location | OMIM no. | Gene       | GenBank accession no. | Reference                 |
|---------------|----------------------|----------|------------|-----------------------|---------------------------|
| GLCIA (JOAG1) | 1q 21-31             | 137750   | Myocilin   | NM000261              | Sheffield et al. 1993     |
| GLCIB         | 2cen-q31             | 606689   | -          | -                     | Stoilova et al. 1996      |
| GLCIC         | 3q 21-24             | 601682   | -          | -                     | Wirtz et al. 1997         |
| GLCID         | 8p 23                | 602429   | -          | -                     | Trifan et al. 1998        |
| GLCIE         | 10p 15-14            | 602432   | Optineurin | NM_021980             | Sarfarazi et al. 1998     |
| GLCIF         | 7q 35-q36            | 603383   | -          | -                     | Wirtz et al. 1999         |
| GLCIG         | 5q 22.1              | 609887   | WDR36      | NM_139281             | Monemi et al. 2005        |
| GLCIH         | 14q 11-q13           | 611276   | -          | -                     | Suriyapperuma et al. 2007 |
| GLCII         | 15q 11-13            | 609745   | -          | -                     | Allingham et al. 2005     |
| GLCIJ (JOAG2) | 9q22                 | 608695   | -          | -                     | Wiggs et al. 2004         |
| GLCIK (JOAG3) | 20p12                | 608696   | -          | -                     | Wiggs et al. 2004         |
| GLCIL (JOAG4) | 3p21-22              | 137750   | -          | -                     | Baird et al. 2005         |
| GLCIM (JOAG5) | 5q22.1-q32           | 610535   | -          | -                     | Pang et al. 2006          |
| GLCIN (JOAG6) | 15q22-q24            | 61274    | -          | -                     | Wang et al. 2006b         |
| -             | 19q12                | -        | -          | -                     | Wiggs et al. 2000         |
| -             | 17q25.1-17q25.3      | -        | -          | -                     | Wiggs et al. 2000         |
| -             | 14q11.1-14q11.2      | -        | -          | -                     | Wiggs et al. 2000         |
| -             | 14q21.1-q21.3        | -        | -          | -                     | Wiggs et al. 2000         |
| -             | 17p13                | -        | -          | -                     | Wiggs et al. 2000         |
| -             | 10p12.33-p12.1       | -        | -          | -                     | Nemesure et al. 2003      |
| -             | 2q33.1-q33.3         | -        | -          | -                     | Nemesure et al. 2003      |
| -             | 2p14                 | -        | -          | -                     | Wiggs et al. 2000         |
| -             | 2p15-16-             | -        | -          | -                     | Lin et al. 2008           |
| -             | 1p32                 | -        | -          | -                     | Charlesworth et al. 2005  |
| -             | 10q22                | -        | -          | -                     | Charlesworth et al. 2005  |

Figura 3. Loci genético asociado a Glaucoma<sup>27</sup>.

#### d) Migraña y espasmo vascular

La isquemia secundaria a constricción periódica de los vasos sanguíneos ha sido propuesta como posible mecanismo de daño glaucomatoso. Por lo tanto, se ha sugerido que las migrañas, que han sido asociadas a alteraciones transitorias de la circulación en la cabeza del nervio óptico y a vaso-espasmo periférico, pueden ser factores de riesgo<sup>36</sup>.

Estos factores parecen estar más asociados al glaucoma de tensión normal de ángulo abierto que al asociado a la hipertensión ocular<sup>37</sup>. La evidencia de esta relación no es muy grande, pero es muy posible que algunos problemas en la perfusión vascular de la papila contribuyan al desarrollo de algunos casos de glaucoma en estos pacientes.

#### e) Corticosteroides<sup>38</sup>

Los corticoesteroides (glucocorticoides) usados frecuentemente como agentes anti-inflamatorios potentes, aumentan el riesgo de glaucoma por un incremento de la PIO al ser administrados de forma tópica, periocular o sistémica y en ciertas situaciones en que aumenta su producción endógena. Los corticoides producen un glaucoma trabecular, pues dificultan la salida de humor acuoso, produciendo cambios moleculares y bioquímicos en la malla trabecular<sup>39</sup>.

## ■ 2. DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO

La aproximación clínica al glaucoma debe iniciarse con el estudio del humor acuoso. El humor acuoso (HA) es producido por el epitelio del cuerpo ciliar en la cámara posterior y fluye hacia la cámara anterior. Se trata de un ultrafiltrado del plasma<sup>40</sup>, con una composición similar a la del líquido cefalorraquídeo. Es un líquido claro, acuoso, de reacción ligeramente alcalina y con índice de refracción de 1.33. El HA difiere del plasma sanguíneo en su composición química, por su menor contenido en proteínas (prácticamente 1/200-1/500 de las encontradas en el plasma), urea y glucosa y su mayor contenido en ascorbato, piruvato y lactato<sup>41</sup>. También su contenido electrolítico es diferente al del plasma, pues tiene más hidrógeno y cloro y menos bicarbonato. Entre otros componentes, también contiene factores de crecimiento, enzimas (anhidrasa carbónica, lisozimas, activador del plasminógeno, fosfolipasa A<sub>2</sub>, etc.), prostaglandinas, catecolaminas, hormonas esteroideas y ácido hialurónico. Suple de nutrientes a los tejidos no vascularizados del segmento anterior (por ejemplo, malla trabecular, cristalino o endotelio corneal). El humor acuoso abandona el ojo a través de la malla trabecular hacia el canal de Schlemm y los canales colectores (vía convencional o trabecular) o a través del músculo ciliar u otros tejidos (vía alternativa o uveoescleral).

### 2.1. FORMACIÓN DEL HUMOR ACUOSO

La formación del HA es un proceso biológico sujeto a ritmos circadianos. El HA se forma por los procesos ciliares, cada uno de los cuales está formado por una doble capa de epitelio sobre un estroma con rica vascularización de capilares fenestrados. Cada uno de los aproximadamente 80 procesos contiene un gran número de capilares, que son irrigados por ramas de la arteria circular mayor del iris.

Los procesos ciliares, o epitelio ciliar, revisten la superficie interna del cuerpo ciliar. El epitelio ciliar está constituido por dos capas de células. La capa interna, de elementos no pigmentados, limita la cámara posterior. La capa externa, pigmentada, se apoya sobre el estroma del cuerpo ciliar. Hacia la raíz del iris, las células de la capa epitelial interna van acumulando progresivamente gránulos de pigmento. En razón del origen embrionario del epitelio ciliar a partir del borde del esbozo óptico de doble pared, el polo de las células no pigmentadas que se dirige hacia el interior del ojo se designa ordinariamente como base celular, mientras que la base de las células pigmentadas es el extremo que contacta con el estroma del cuerpo ciliar. De este modo, la porción apical de las células epiteliales pigmentadas y no pigmentadas se enfrentan una a otra. A intervalos, están separadas por espacios intercelulares discontinuos llamados canales ciliares. Una lámina basal reviste ambas superficies del epitelio ciliar; la que se dirige al estroma del cuerpo ciliar se continúa con la lámina basal del epitelio pigmentario de la retina; la otra se continúa con la membrana limitante interna de la retina. Las regiones basal y lateral de las células no pigmentadas están ocupadas por un laberinto de prolongaciones interdigitadas que antes se designaba como “plegamientos de membrana”.

El epitelio ciliar es muy especial entre los epitelios dedicados al transporte activo, porque está constituido por dos capas de células, ambas provistas de un laberinto basal de prolongaciones interdigitadas. Estas especializaciones estructurales sugieren que el epitelio ciliar representa un dispositivo biológico único constituido por dos bombas que trabajan en serie. Esto podría dar como resultado una considerable ampliación de la eficacia del transporte, pero exigiría una exacta sincronización de la actividad celular. Las uniones de fisura aseguran probablemente tal coordinación precisa de la función de una multitud de unidades celulares independientes; conectan células pigmentarias vecinas. Además, las superficies laterales de las células no pigmentadas están conectadas unas con otras por medio de zónulas ocluyentes muy complejas, zónulas adherentes y unos pocos desmosomas<sup>41</sup>.

Se cree que son las células no pigmentadas el lugar de formación y secreción del HA, que se produce mediante 3 procesos:

**Secreción activa.** Acontece en el epitelio ciliar. Se produce gasto de energía para transportar sustancias en contra de un gradiente electroquímico. Los iones transportados no se conocen con exactitud, pero se sabe que el sodio, cloro y bicarbonato están implicados. La secreción activa es responsable de la formación de la mayoría del HA, y es favorecida por la actividad de la anhidrasa carbónica II.

**Ultrafiltración.** Se trata de un movimiento presión-dependiente a través de un gradiente de presión. En los procesos ciliares, la diferencia de presión entre la presión capilar y la PIO favorece el flujo al interior del ojo, mientras que el gradiente osmótico actúa en contra.

**Difusión simple.** Se trata del movimiento pasivo de iones a través de la membrana en relación a su carga y concentración.

La secreción de un líquido tal como el humor acuoso, con una composición diferente a la del plasma, sólo es posible si se impide la libre difusión de solutos entre la sangre y las cámaras del ojo. Este es el papel de la llamada barrera hemato-acuosa, un mecanismo fisiológico peculiar que impide el intercambio de materiales entre el compartimento vascular y el interior del ojo. Cuando se inyecta en el torrente sanguíneo un marcador ultraestructural, como la peroxidasa de rábano, difunde rápidamente a través de las paredes permeables de los vasos del cuerpo ciliar, empapa el estroma subyacente al epitelio ciliar, pero queda finalmente bloqueado por las uniones firmes que unen entre sí las porciones apicales de las células no pigmentadas<sup>42</sup>. Por ello, se cree que estas uniones, que limitan el libre movimiento de las moléculas entre el estroma del cuerpo ciliar y la cámara posterior, representan el asiento más importante de la barrera hemato-acuosa.

13

El HA es segregado de modo continuo por el epitelio ciliar, llena la cámara posterior, nutre al cristalino e imbebe al cuerpo vítreo. Desde la cámara posterior fluye a la cámara anterior a través de la pupila y es drenado a través de la malla trabecular y el canal de Schlemm.

La producción normal de producción de HA es alrededor de 2  $\mu$ litros/min (amplitud: 1,8-4,3). Esta producción disminuye con la edad (un 2% por década) y durante el sueño (un 45% de media). También disminuye con la inflamación debido a una interrupción de la barrera hemato-acuosa. Los anestésicos generales, el riego sanguíneo deficiente y algunas medicaciones antiglaucomatosas también pueden disminuir la producción.

## 2.2. DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO

La mayor parte del humor acuoso abandona la cámara anterior del ojo a través de la vía convencional de drenaje o vía trabecular, que consta de la malla trabecular (mallas uveal y corneoescleral), tejido conectivo yuxtacanalicular, el tapiz endotelial del canal de Schlemm, los canales colectores y las venas acuosas. Existe otra vía, presión independiente, llamada vía no convencional o uveoescleral, a través de la región de la inserción anterior del músculo ciliar, pues no existe capa endotelial o epitelial completa que cubra la superficie anterior del cuerpo ciliar.

### 2.2.1. VIA CONVENCIONAL<sup>43</sup>

Para entender el drenaje trabecular del humor acuoso hay que detenerse primero en la descripción anatómica del ángulo camerular, porción interna del limbo esclerocorneal. Éste, de unos 1,5 a 2 mm. de ancho, presenta en su superficie externa una superficie aplanada, llamada surco escleral externo, donde la curvatura de la esclera se continua suavemente con la más convexa de la cór-

nea. En su cara interna presenta una depresión circular, el surco escleral interno, que está ocupado por la malla trabecular y el canal de Schlemm, tejidos especializados que constituyen el sistema de drenaje del humor acuoso. En el labio posterior del surco escleral interno, el estroma de la esclera se proyecta hacia el interior del ojo, formando una cresta circular denominada espolón escleral, que proporciona inserción por delante a la malla trabecular y por detrás al músculo ciliar. En el limbo se produce una continuación gradual del estroma escleral en el corneal, en la que los haces de colágeno adquieren progresivamente el diámetro pequeño y uniforme y la disposición ordenada típica de la córnea. Por debajo del estroma limbar, donde termina la membrana de Descemet, comienza el tejido esponjoso de la malla trabecular, situado entre la cámara anterior, la raíz del iris, el estroma limbar y el espolón escleral. La malla trabecular está compuesta por un gran número de láminas de tejido conjuntivo aplanadas y fenestradas y por trabéculas anastomosadas y ramificadas. Estas láminas se localizan en la porción uveal y porción corneoescleral de la malla trabecular. La primera es adyacente a la cámara anterior y consta de una a tres capas de bandas o lamelas trabeculares que se extienden desde la raíz del iris y el cuerpo ciliar hasta la córnea periférica, cerca del final de la membrana de Descemet (línea de Schwalbe). La malla trabecular corneoescleral consta de ocho a 15 capas de láminas trabeculares, que son más anchas que las de la porción uveal. Estas láminas se extienden desde el espolón escleral a la pared lateral del surco escleral interno. La tercera parte de la malla es el tejido yuxtacanalicular o malla cribiforme, que en realidad constituye la pared interna del canal de Schlemm. El tejido yuxtacanalicular es la porción más pequeña de la malla trabecular, con un grosor de 2-20 micras. No forma láminas o bandas conectivas, sino que está formado por tejido conectivo que incluye de dos a cinco capas de células dispersas imbuídas en una matriz extracelular fibrilar poco organizada. Las células del tejido yuxtacanalicular forman largos procesos por lo que se unen entre ellas, o bien a las fibras de la matriz extracelular o a las células del endotelio del canal de Schlemm. Los espacios entre las células del tejido yuxtacanalicular y las fibras de la matriz extracelular sirven de vía para el flujo del HA.

Cada lámina trabecular de la malla trabecular uveal o corneoescleral contiene colágeno y fibras elásticas en una disposición muy compacta. El colágeno es predominantemente de tipo I y III, mientras que las fibras elásticas, situadas en el núcleo de la lámina, difieren de las resto del organismo, pues contienen considerables cantidades de material electrodensito. Las láminas trabeculares están revestidas por completo por un endotelio plano, continuación del corneal, que reposa en una membrana basal rica en colágeno tipo IV y laminina. Limitan un sistema laberíntico de estrechos pasillos, los espacios intertrabeculares, que comunican con la cámara anterior y que están llenos de HA. Las células trabeculares tienen capacidad fagocítica y con la edad van adquiriendo gran cantidad de gránulos de pigmento en su citoplasma (procedente en su mayoría del iris), lo que confiere al trabeculum un aspecto marrónáceo. Se cree que esta fagocitosis puede ser parte de un importante mecanismo de auto limpieza de la malla trabecular. La región de la malla trabecular que contiene un alto número de células pigmentadas parece localizarse de forma preferente junto a los canales colectores, lo que sugiere la existencia de “vías preferentes” en el drenaje del humor acuoso. Dado que el canal de Schlemm es más corto en dirección antero-posterior que la malla trabecular, se distingue una porción “filtrante” de la malla trabecular de una no filtrante, que no tiene canal de Schlemm junto a su porción externa. Las células de esta porción no filtrante difieren de las de la filtrante, y parecen servir como nicho de células con propiedades de células madre progenitoras, que son capaces de dividirse y repoblar la parte filtrante de la malla trabecular tras una lesión<sup>44</sup>.

Debido a su alta porosidad, la porción uveal y la porción corneoescleral de la malla trabecular no proporcionan una resistencia significativa al flujo de HA. Diversos estudios experimentales soportan esta teoría<sup>45</sup>, así como cálculos teóricos usando la ley de Poiseuille<sup>46</sup>. Por el contrario existe fuerte evidencia de que la resistencia al flujo normal de HA reside en la pared interna del canal de Schlemm<sup>47</sup>, que está formado por el tejido yuxtacanalicular y el endotelio de la cara interna del canal.

Entre la malla trabecular y el estroma limbar está situado el canal de Schlemm, un vaso aplanado que se extiende alrededor de toda la circunferencia del limbo. Tiene un diámetro aproximado de 370 micras. El canal de Schlemm tiene un perfil varicoso y en algunos puntos se divide en ramas irregulares que vuelven a reunirse. La pared del canal está constituida por un endotelio, una lámina basal discontinua y una delgada capa de tejido conectivo.

Sobre la pared externa del canal, esto es, hacia el estroma limbar, el endotelio es extraordinariamente delgado. En la pared interna del canal, hacia la malla trabecular, el endotelio muestra grandes variaciones de espesor según las técnicas de preparación, conteniendo grandes vacuolas intra o intercelulares que comunican con los espacios intertrabeculares. Parece que estas vacuolas están implicadas en el proceso de absorción del HA desde la cámara anterior, formándose en respuesta al gradiente de presión del flujo. Estas vacuolas gigantes están frecuentemente asociadas a poros intracelulares que tienen un diámetro de 0.1 a 2 micras. También se han descrito poros paracelulares, de un diámetro similar pero en menor número. La importancia de estos poros en la resistencia al flujo de HA está en discusión, aunque parece que la cifra clásica que establece un valor del 10%<sup>48</sup> debe ser revisada al alza<sup>49</sup>.

La luz del canal no comunica directamente con los espacios de la malla trabecular, sino que está separada de ellos por las siguientes capas: 1) el endotelio que reviste la pared interna del canal; 2) el tejido conectivo de la adventicia del canal, que corresponde al tejido conectivo yuxtacanalicular, y 3) el revestimiento endotelial de los espacios trabeculares.

A partir de la pared externa del canal se originan de 25 a 35 canales colectores, que se reúnen con las venas profundas del limbo; éstas, a su vez, pasan a la superficie del estroma limbar y se vacían en las venas episclerales, que a su vez drenan en las venas ciliares anteriores y oftálmica superior, que terminan en el seno cavernoso.

El proceso de drenaje del HA también tiene una influencia “contráctil”. Por un lado, las fibras musculares del músculo ciliar forman tendones en la región de su inserción anterior, que se fijan en el espolón escleral o se continúan con la matriz extracelular de la malla trabecular. De este modo, la contracción del músculo ciliar tira del espolón hacia posterior y/o amplía los espacios trabeculares, induciendo cambios en la geometría de la malla trabecular que reducen la resistencia al flujo de HA<sup>50</sup>. Por otro lado, existe otra población de células contráctiles en esta área, que muy probablemente afecta al tono de la malla trabecular<sup>51</sup>. Las células del espolón escleral contienen numerosos filamentos de actina, caracterizada como actina del músculo liso  $\alpha$ , y que generalmente expresan un fenotipo tipo miofibroblasto. Estas células del espolón escleral forman contactos tipo tendón con las fibras elásticas del espolón, que a su vez se continúan con las fibras elásticas de la malla y el plexo cribiforme del tejido yuxtacanalicular. Así, cambios en el tono de las células del espolón modulan la resistencia al flujo de HA alterando la arquitectura de las vías de drenaje de la malla trabecular. Dada la orientación de las células contráctiles del espolón escleral, su acción parece ser antagónica a la realizada por el músculo ciliar, aumentando la resistencia al flujo de HA.

Se han descrito terminaciones nerviosas, derivadas de axones mielinizados, en toda la circunferencia del espolón escleral<sup>52</sup>. Su ultraestructura es similar a la de los mecanorreceptores de otras partes del organismo y están en contacto directo con las fibras elásticas del espolón, lo que es característico de este tipo de receptores, pues así pueden medir el tono de las fibras extracelulares. Estos mecanorreceptores parecen actuar como propioceptores de las fibras musculares del músculo ciliar, o bien modular el tono de las células del espolón, actuando como un “baroreceptor” que modifica la arquitectura de la malla en respuesta a los cambios en la PIO.

La vía convencional de drenaje del humor acuoso participa en la salida de aproximadamente el 80% del HA de la cámara anterior<sup>53</sup>, y su flujo es presión dependiente.

### 2.2.2.VIA NO CONVENCIONAL<sup>54</sup>

La vía no convencional, o vía uveoescleral, de drenaje del HA implica varios mecanismos de drenaje, predominantemente el paso de HA a través del músculo ciliar y de ahí al espacio supraciliar y supracoroideo<sup>55</sup>. La vía uveoescleral comprende en torno a un 20% del flujo de salida de HA, aunque algunos estudios elevan esa cifra hasta el 35-50% en ojos sanos jóvenes<sup>56</sup>. Parece existir, además, variación en el flujo a través de vía según la edad, pues con el paso de los años se reduce el espacio entre las fibras musculares del músculo ciliar, a la vez que aumenta la cantidad de tejido conectivo del mismo, lo que produce una disminución del flujo de HA a través de la vía uveoescleral<sup>56</sup>. Esta reducción de flujo no parece tener una gran significación en los niveles de PIO.

Como ya se ha comentado, la vía no convencional es independiente de los niveles de PIO, mientras que la convencional es presión dependiente, aumentando el drenaje de HA ante aumentos de PIO (Figura 4).

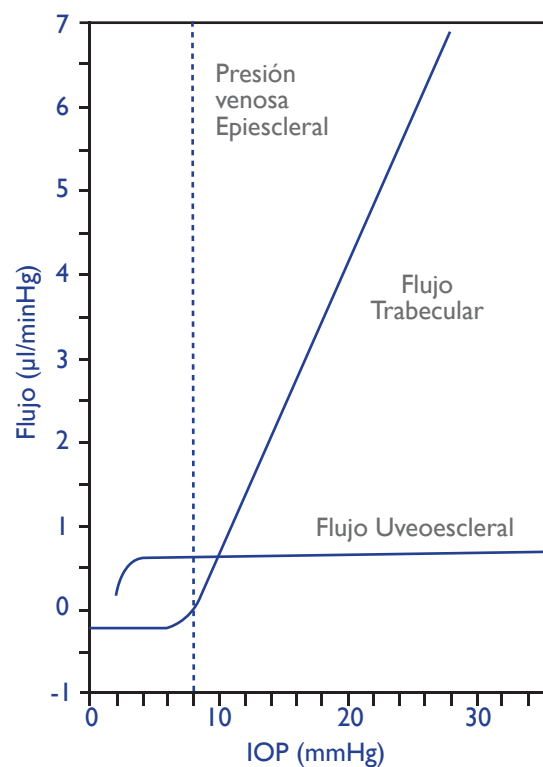


Figura 4. Influencia de la PIO en el drenaje del HA por la vía trabecular y vía uveoescleral<sup>57</sup>.



### ■ 3. CIRUGÍA ANGULAR

Ya se ha referido que la mayor resistencia al flujo de salida del HA de la cámara anterior se encuentra en la pared interna del canal de Schlemm, compuesta por el tejido yuxtacanalicular de la malla trabecular y el endotelio de la pared del canal. Se ha descrito un aumento de la resistencia al flujo de HA en esta zona en pacientes con glaucoma<sup>58</sup>. Reducir la resistencia de salida del HA a través de la vía convencional de drenaje puede ser una forma efectiva de restaurar un flujo fisiológico, consiguiendo reducir los niveles de PIO. De ahí que la llamada cirugía angular haya ganado en interés en los últimos años. El objetivo de esta cirugía es reducir la resistencia al drenaje de HA que se encuentra en el complejo de drenaje malla trabecular-canal de Schlemm, a través de diversas técnicas, para de este modo conseguir reducir la PIO<sup>59</sup>. La demanda de estas cirugías surge ante el limitado arsenal quirúrgico del que han dispuesto durante años los cirujanos de glaucoma, limitados a realizar cirugías de derivación del HA a un reservorio subconjuntival. En este sentido la trabeculectomía es desde su descripción hace más de 40 años<sup>60</sup> el gold standard quirúrgico a efectos de eficacia hipotensora. Esta técnica ha sido hasta hace poco más de una década la única ampliamente utilizada en el tratamiento quirúrgico del glaucoma, como primera cirugía o tras el fracaso de una previa. Han aparecido diversas modificaciones en la técnica, relacionadas con el tamaño del tapete<sup>61</sup> o con el empleo de antimetabolitos<sup>62</sup>, que reducen la incidencia de fracaso quirúrgico pero que pueden aumentar el porcentaje y la gravedad de las complicaciones. En la última década el empleo de dispositivos de drenaje subconjuntival para el tratamiento del glaucoma se ha extendido, habida cuenta de los buenos resultados tensionales conseguidos con este procedimiento<sup>63</sup>. Con todo, ambos procedimientos comparten complicaciones, algunas graves como flebitis, endoftalmitis, hipotonía, desprendimientos coroideos, etc<sup>64</sup>. De ahí la búsqueda por parte de los cirujanos de glaucoma de técnicas más fisiológicas, anatómicas y con menores complicaciones.

La cirugía angular es, de este modo, uno de los tipos de cirugía que más interés suscita en los últimos años. Algunas técnicas de cirugía angular, en concreto la goniotomía y la trabeculotomía, son de elección en el glaucoma congénito e infantil desde hace muchos años<sup>65</sup>. Por el contrario, el interés en la cirugía angular en el glaucoma del adulto ha aparecido, como se ha comentado, más recientemente. Los partidarios de este tipo de cirugía esgrimen diversos argumentos a favor de su empleo. En primer lugar al no intervenir sobre la conjuntiva no se compromete el éxito de una posible futura cirugía filtrante. Además las complicaciones asociadas a este tipo de cirugía aparecen en menor número y son menos graves que las asociadas a la cirugía filtrante o de derivación. Por último, se han comunicado buenos resultados tensionales con muchas de estas técnicas, aunque no se deben esperar resultados como los obtenidos con las cirugías convencionales. Sin embargo, son muchos los cirujanos que preconizan que el éxito de estas cirugías es limitado a su uso en fases precoces del desarrollo de la enfermedad, en las que el sistema de drenaje distal aun no se ha colapsado por la evolución de la enfermedad o por el uso crónico de fármacos tópicos antiglaucomatosos que favorecen su colapso por cicatrización. Además, son técnicas que no pueden emplearse en todos los pacientes con glaucoma (no parecen indicadas en cuadros avanzados o en pacientes que requieran grandes descansos tensionales). Con todo, numerosos estudios demuestran la eficacia y seguridad de este tipo de cirugía, lo que las convierte en una opción viable en el tratamiento quirúrgico del glaucoma leve o moderado.

Se han descrito diversas técnicas de cirugía angular ab-interno, que persiguen aumentar la vía convencional de drenaje del HA. A continuación se realiza una revisión de las técnicas de cirugía angular más empleadas actualmente.



### 3.1. TRABECTOME

La trabeculotomía ab interno puede ser realizada empleando un nuevo instrumento denominado Trabectome (NeoMedix Inc, Tustin, California, USA) (Figura 5). Esta técnica puede emplearse en ojos fáquicos o pseudofáquicos, y se puede combinar con cirugía de catarata.

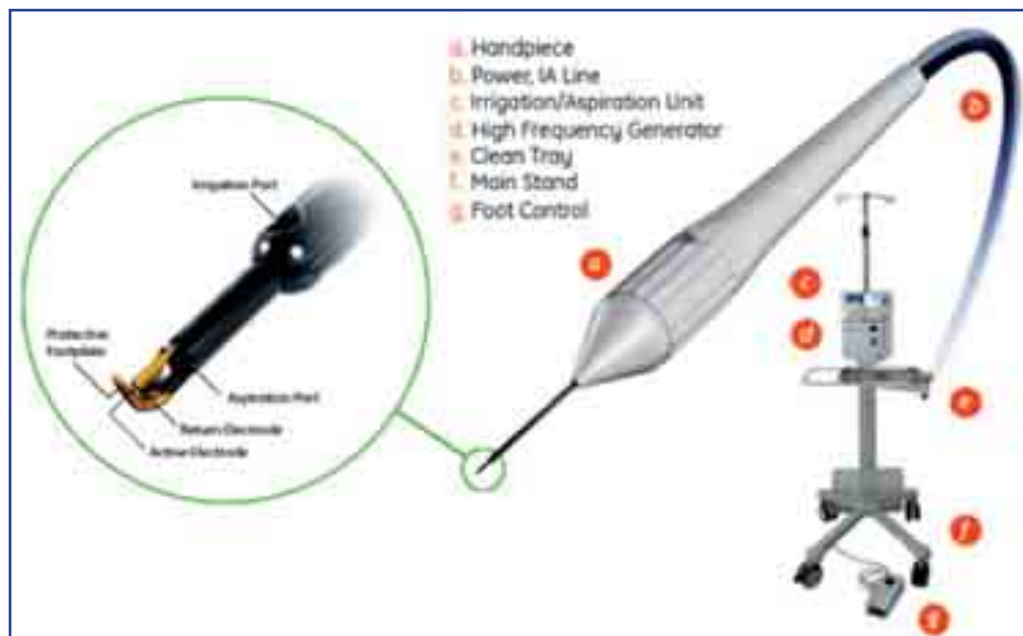


Figura 5. Consola, pedal y pieza de mano del Trabectome<sup>66</sup>.

La cirugía comienza rotando la cabeza del paciente hacia el lado opuesto del ojo a intervenir. Se realiza una incisión en córnea clara temporal de 1,6-1,8 mm y se rellena la cámara anterior con viscoelástico. Posteriormente se introduce la pieza de mano del Trabectome en el ojo. Para realizar la cirugía se requiere visualización directa del ángulo, para lo que se recomienda el empleo de una lente de gonioscopia, en concreto una modificada del modelo Swann-Jacobs, el gonioprisma de Trabectome (Ocular Instruments, Bellevue, WN, USA). Posteriormente se ablaciona una banda de malla trabecular y pared interna del canal de Schlemm con la punta de electrocauterio de la pieza de mano. Con esto se consigue el drenaje directo del HA hacia el canal de Schlemm. El terminal aspira además los restos de tejido, reduciendo el estímulo inflamatorio que puede favorecer la cicatrización. Generalmente se realiza en 90-120° del ángulo nasal<sup>67</sup>. No se sabe con exactitud si aumentar el tamaño de resección ayuda a bajar aun más la PIO, aunque estudios preliminares muestran mala correlación entre el tamaño del arco resecado y los resultados tensionales<sup>68</sup>.

La complicación más frecuente tras el procedimiento es la presencia de un hipema transitorio (presente en aproximadamente el 80% de los pacientes), que se aclara en pocos días. Otras complicaciones son raras con esta técnica, aunque se han descrito iridodiálisis, ciclodiálisis y picos tensionales.

Se han publicado descensos tensionales cercanos al 40% a los seis meses, con descenso significativo del número de fármacos necesarios para el control tensional<sup>69</sup>. Dos estudios exponen la eficacia de la técnica asociada a cirugía de cataratas, consiguiendo tasas de éxito (definido como descenso de PIO cercano al 20% y consecución de PIO objetivo) del 64% a los 12 meses de seguimiento, con reducción del número de colirios antiglaucomatosos<sup>70,71</sup>. La tasa de fracaso (necesidad de nueva cirugía para el glaucoma) fue del 14% en el grupo de solo Trabectome del estudio con más pacientes y mayor seguimiento. La mayoría de los fracasos (el 76%) ocurrió durante los seis meses siguientes a la primera cirugía<sup>71</sup>.

El Trabectome fue aprobado por la FDA para el tratamiento quirúrgico del glaucoma en 2004<sup>72</sup>.

### 3.2. CANALOPLASTIA

Durante el renacimiento de las técnicas no perforantes para el tratamiento del glaucoma, allá por los 80 y 90, se desarrolló la viscocanalostomía. Con esta técnica se conseguía reducir de forma eficaz la PIO, a la vez que se limitaban las complicaciones asociadas a la trabeculectomía<sup>73,74</sup>. Sin embargo, numerosos estudios clínicos demostraron una mayor reducción significativa de la PIO media con la trabeculectomía, especialmente si se empleaban antimetabolitos<sup>75,76</sup>. Otra cuestión que estaba patente era la necesidad de una goniopunción con láser Nd:YAG para conseguir estos resultados en la mayoría de los pacientes<sup>77</sup> (en torno al 70% según las distintas series). Por todo ello esta técnica cayó en desuso en la última década.

Los recientes avances en la tecnología han permitido el desarrollo de un microcatéter flexible de 250  $\mu\text{m}$  con una punta iluminada (iTrack, iScience Interventional, Menlo Park, California, USA) que pasa a través del canal de Schlemm (Figura 6).

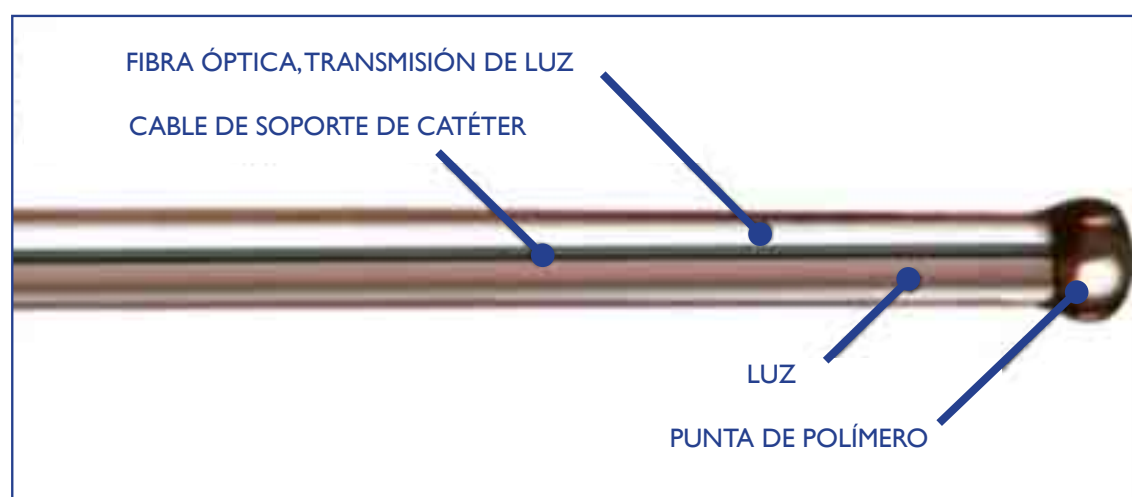


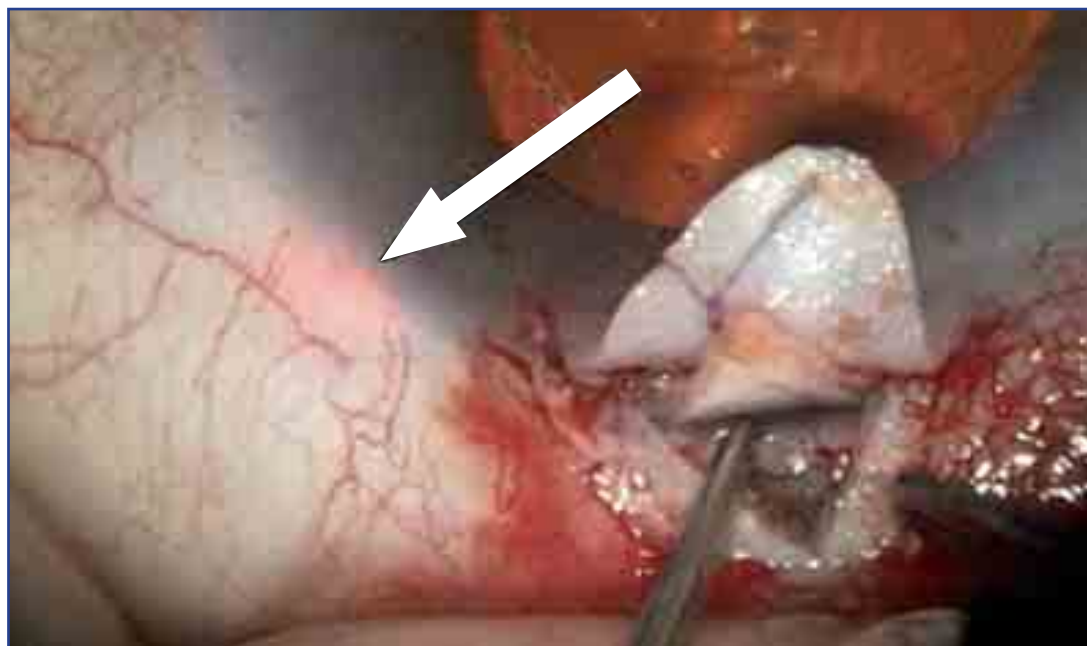
Figura 6. Punta del microcatéter empleado en la canaloplastia<sup>78</sup>.

La aparición de este microcatéter junto a los avances en técnicas de imagen con ultrasonidos y en viscolásticos ha permitido el desarrollo de la Canaloplastia. Ésta consiste básicamente en la viscodilatación y sutura circunferencial de tensión con Prolene 10-0 del canal de Schlemm (al igual que la viscocanalostomía) con la ayuda del microcatéter y de ultrasonidos intraoperatorios. Se ha desarrollado un equipo de ultrasonidos específico para esta técnica, el iUltrasound (iScience Interventional), que con una resolución de 80 MHz, permite el escaneo de alta resolución de la cámara anterior del ojo a 5-7 imágenes por segundo. Permite la precisa localización del canal de Schlemm antes y durante la cirugía, así como la visualización y confirmación directa de los hallazgos postoperatorios esperados, en concreto la dilatación del canal de Schlemm.

La canaloplastia reduce la PIO facilitando el drenaje del HA al dilatar el canal de Schlemm. Se argumenta que la sutura de tensión actúa aumentando la permeabilidad de la malla trabecular de forma similar a como lo hace la pilocarpina, es decir, modificando el tono del músculo ciliar.

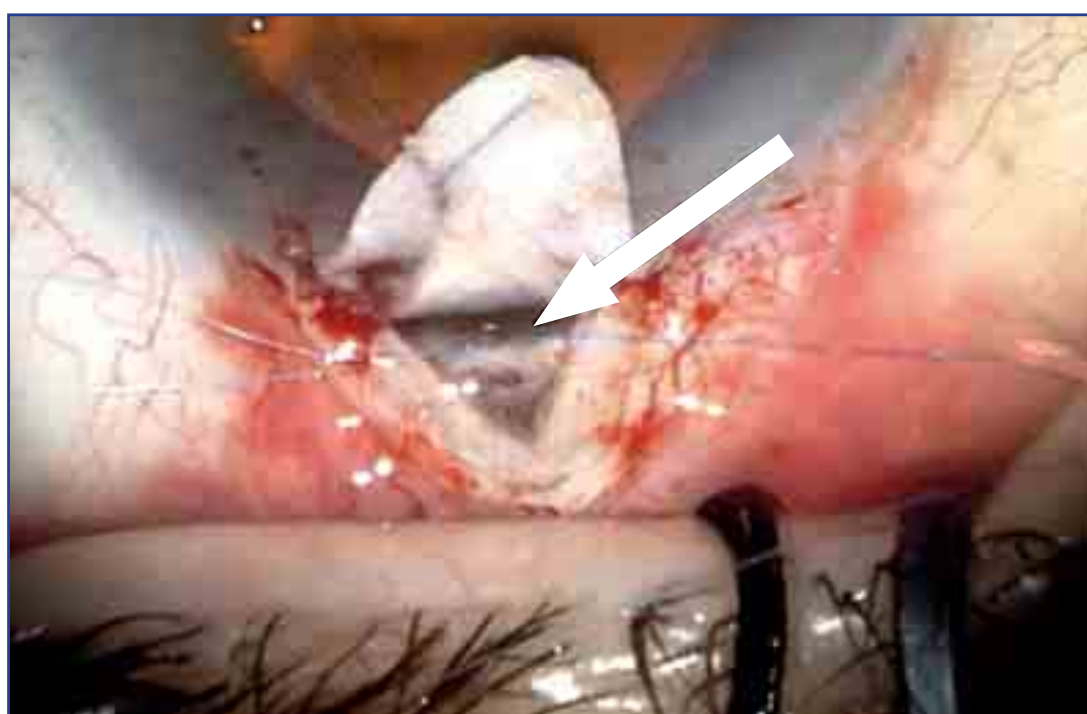
La técnica quirúrgica fue descrita hace varios años<sup>79</sup>. Comienza disecando un flap escleral superficial seguido de uno profundo, cuya disección prosigue hasta alcanzar una profundidad cercana al cuerpo ciliar-coroides, para buscar posteriormente el techo del canal de Schlemm, que se elimina. El siguiente paso es disecar la luz del canal e introducir viscoelástico para favorecer una fácil entrada del microcatéter. Se continúa la disección del flap escleral profundo hacia delante, llegando a córnea clara para exponer un pequeño segmento de la Descemet, creando una ventana

trabeculo-descemética. Es entonces cuando se canula el canal 360° con el microcatéter iTrack. La punta del mismo se ilumina usando un sistema de iluminación basado en un láser diodo (iLumin, iScience Intervencional, Menlo Park, California, USA) (Figura7).



**Figura 7.** Cateterización del canal de Schlemm. La flecha indica la punta iluminada, visible a través de la esclera<sup>79</sup>.

Se enlaza una sutura de Prolene 10-0 al cabezal del catéter y se retira lentamente éste, inyectando viscoelástico de alta densidad en el canal cada dos horas de movimiento de salida. Posteriormente se debe tensar la sutura de Prolene, para producir distensión interna de la malla (Figura 8). Ésta puede ser verificada durante la cirugía empleando el sistema de ultrasonidos ya reseñado. Después de conseguir una buena tensión de las suturas, se corta el flap profundo, dejando un lago escleral, y se sutura el flap superficial de forma similar a como se hace en la cirugía filtrante.



**Figura 8.** Sutura de tensión trabecular en el canal de Schlemm<sup>79</sup>.

Las complicaciones intraoperatorias descritas en la primera serie<sup>79</sup> incluyeron imposibilidad de conseguir canalizar los 360° del canal de Schlemm (12% de los pacientes), imposibilidad de introducir la sutura de tensión (21%), formación de ampolla inadvertida (19%) y conversión intraoperatoria a trabeculectomía (4%). Se hallaron complicaciones postoperatorias en el 16% de los pacientes, siendo el hipema (3%) y los picos tensionales postquirúrgicos (3%) los más frecuentes.

Los primeros resultados de esta nueva técnica fueron publicados en un estudio prospectivo a un año de seguimiento y que incluía 94 pacientes<sup>79</sup>. El 29% de los pacientes se sometió a una cirugía combinada con facoemulsificación e implante de lente intraocular. Se encontró un descenso tensional del 36% entre los pacientes en los que se consiguió introducir la sutura de tensión y algo mayor en la totalidad de pacientes, donde fue del 38%. Asimismo, se evidenció mayor bajada de la PIO en los pacientes con distensión trabecular demostrable por ultrasonidos frente al grupo con nula o mínima distensión.

El mismo grupo ha publicado recientemente una ampliación del estudio, con mayor muestra (127 pacientes) y seguimiento (24 meses)<sup>80</sup>. Se alcanza una reducción media de la PIO del 32% en el grupo solo canaloplastia y del 30% en el grupo de cirugía combinada (43 pacientes).

Otro artículo, que incluye 25 pacientes con seguimiento a un año, comunica un descenso tensional del 44% en cirugía combinada<sup>81</sup>.

Un estudio reciente, que incluye 32 pacientes, encuentra todavía mejores resultados tensionales, con una reducción media de la PIO a los 18 meses de seguimiento del 52% y necesidad de goniopunción en tan sólo el 18% de los pacientes<sup>82</sup>. También se ha publicado recientemente la superioridad del Prolene 10-0 frente al 6-0 al realizar la sutura de tensión, consiguiendo mejores resultados tensionales, con una tasa de complicaciones equivalente<sup>83</sup>.

21

### 3.3. IMPLANTE EYEPASS®

El implante de cirugía de glaucoma Eyepass® (Glaukos® Corporation, California, USA) es un doble tubo de silicona de seis mm de longitud unido en un extremo, lo que le confiere forma en Y. Tiene un diámetro interno de 125 µm y uno externo de 250 µm, con lo que el tubo es lo suficientemente estrecho como para ajustar en el canal de Schlemm. El microtubo conecta la luz del canal de Schlemm con la cámara anterior (Figura 9) y es insertado en el canal mediante un abordaje ab-externo.

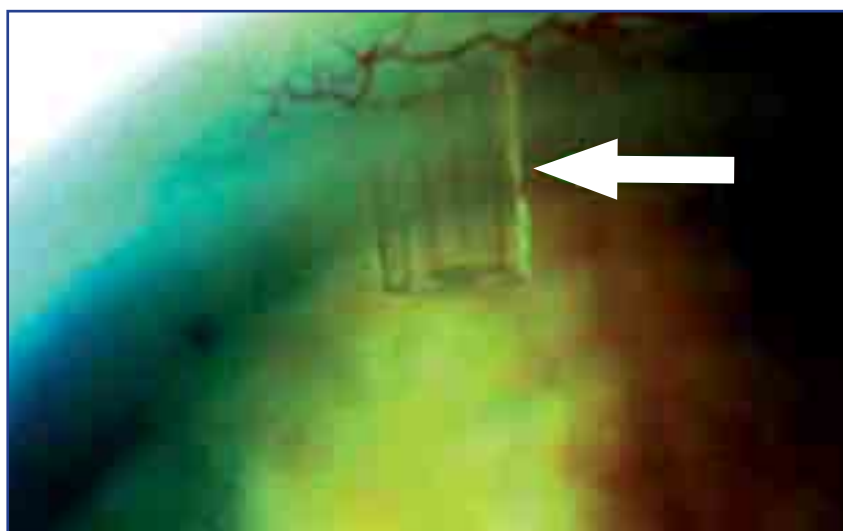


Figura 9. Apariencia del Eyepass en la cámara anterior<sup>84</sup>.

Estudios experimentales iniciales in vitro demostraron la compatibilidad del implante con la anatomía del ángulo camerular, respetando la pared interna del canal de Schlemm<sup>85</sup>.

La técnica quirúrgica fue descrita en la primera serie de casos<sup>86</sup>, por Spiegel y col. Se realiza una incisión conjuntival base en fórnix, seguida de cauterización de vasos sangrantes. Posteriormente se realiza un flap escleral superficial de unos 4 x 4 mm hasta córnea clara, seguida de una incisión radial linear posterior a la córnea bajo el flap, que se continúa hasta localizar el canal de Schlemm. Una vez localizado, se abre el techo del canal con unas tijeras de Vannas y se introduce una cánula de viscocanalostomía alrededor de 5 mm para asegurar una buena apertura del canal. Se bisela un extremo del tubo de silicona y se introduce unos cinco mm en el canal de Schlemm. Posteriormente se bisela el otro extremo del tubo y se realiza una incisión corneal anterior a la malla trabecular con una aguja de 27G, introduciendo el tubo por la incisión en la cámara anterior. En los casos iniciales se aseguró el tubo con una sutura de Nylon 10/0 a la esclera adyacente. La cirugía finaliza con la sutura del flap escleral y conjuntival.

En ese mismo artículo, los autores describieron la eficacia del procedimiento en una corta serie de seis pacientes. Uno de ellos no recibió el implante por mala visualización del canal de Schlemm. En cinco pacientes se llevó a cabo el implante. En uno de ellos hubo que explantar el dispositivo a los cuatro días de la intervención, por mala colocación debido a sangrado excesivo durante la cirugía. Los resultados se refieren, pues, a cuatro ojos, con una media de seguimiento de 6,5 meses. En ellos se obtuvo una disminución significativa de la PIO media de un 29,5% y una reducción del número de fármacos (de 3 a 0,5).

Recientemente se han publicado los resultados preliminares de un estudio prospectivo en el que se combina el implante Eyepass con cirugía de catarata en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o pseudoexfoliativo<sup>87</sup>. Se incluyeron 12 ojos de 12 pacientes en el estudio, pero se produjo una perforación de la malla trabecular durante la implantación del Eyepass en dos de ellos, por lo que se recogen los resultados de 10 ojos, con una media de seguimiento de 7,1 meses. Dos ojos presentaron hipotonía leve sin colapso de cámara anterior en el postoperatorio y un ojo presentó un desprendimiento coroideo periférico que se resolvió espontáneamente, todo ello en probable relación con un drenaje al espacio supracoroideo. Además, dos de los pacientes desarrollaron una ampolla de filtración, aunque de resolución precoz. Se objetivó un descenso significativo de la PIO y el número de medicaciones, aunque cuatro de los diez pacientes tenía una PIO  $\geq 18$  mmHg al final del seguimiento, incluidos los pacientes medicados.

El implante Eyepass puede ser una alternativa al tratamiento del glaucoma en casos no severos, pues no consigue resultados tensionales como los obtenidos tras cirugías filtrantes. Son necesarios estudios prospectivos con mayor número de pacientes y mayor seguimiento para situarlo en el algoritmo terapéutico, pues la escasez de datos disponibles sobre este implante hace difícil una evaluación fiable de su eficacia<sup>88</sup>.

### 3.4. MICRO-IMPLANTE TRABECULAR iSTENT

El concepto quirúrgico en el que se basa el iStent (Glaukos® Corporation, California, USA) es crear una conexión estable entre la cámara anterior y el canal de Schlemm mediante un abordaje ab-interno, dejando intacta la conjuntiva.

El implante trabecular Glaukos® tiene forma de L y unas dimensiones aproximadas de 1,0 mm de longitud y 0,5 mm de anchura (Figura 10), lo que le convierte en el instrumento más pequeño jamás implantado en el ojo (Figura 11). Su diámetro externo es de 180 micras, diseñado para encajar en la luz del canal de Schlemm (que tiene un diámetro medio de 276 micras en ojos normales y de 261 micras en ojos de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto<sup>89</sup>). La porción más



larga de la L es la que se introduce en el canal de Schlemm, y está unida a la porción corta, que a modo de periscopio, esta diseñada para atravesar la malla trabecular y conectar con el segmento anterior. La porción alargada, la del canal, es curva y se dispone con la cara convexa contra la pared interna del canal, lo que evita el contacto con la pared externa del canal y los orificios de los canales colectores que penetran por dicha pared externa. La porción distal de esta porción está biselada y afilada para facilitar la penetración en el tejido de la malla trabecular. En la superficie externa presenta tres resaltes que impiden el movimiento del implante una vez insertado. El peso del implante es de aproximadamente 0,1 mg.

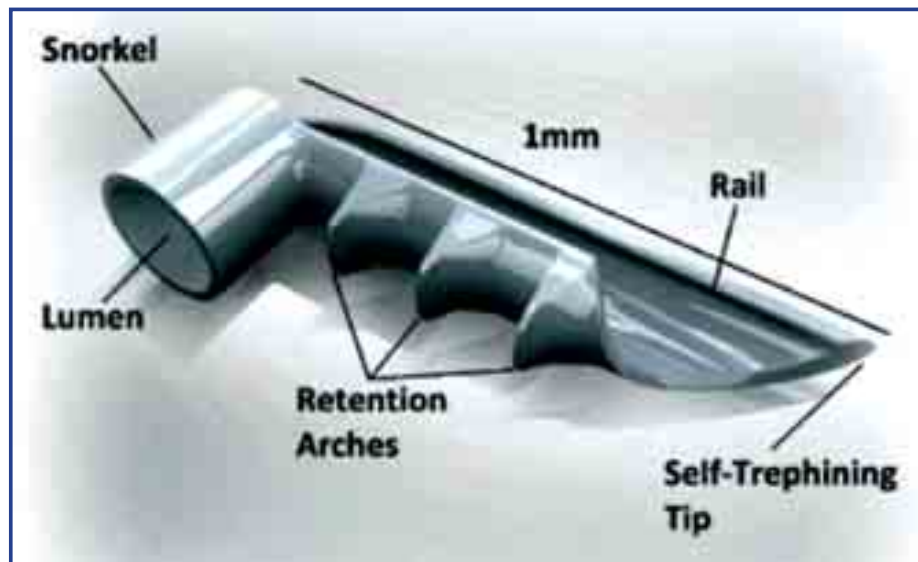


Figura 10. iStent Glaukos® (Cortesía de Glaukos® Corporation).

23



Figura 11. Comparación del tamaño de un implante trabecular iStent Glaukos® con un implante de Baerveldt®.

El implante se presenta colocado en la punta de un aplicador estéril con un botón que permite liberar el iStent (Figura 12).



Figura 12. Aplicador de Glaukos® (cortesía Glaukos® Corporation).

El iStent está fabricado en Titanio y rodeado de una capa de heparina, que permite un mejor paso del humor acuoso a través de la luz del stent.

La biocompatibilidad del titanio ha sido ampliamente demostrada y es un material usado en numerosas especialidades médicas. Presenta un buen número de propiedades deseables para aplicaciones oftalmológicas, entre las que se incluyen: baja densidad, gran resistencia, buena maleabilidad, excelente biocompatibilidad y resistencia a la corrosión. Existen antecedentes del empleo de titanio en instrumental oftalmológico:

- El titanio se empleó durante un breve espacio de tiempo, a finales de los años 70, como material para los hápticos de lentes intraoculares. Su uso fue abandonado, no por problemas de biocompatibilidad, sino por los problemas de diseño y la rugosidad del material empleado<sup>91,92</sup>.
- Se ha comunicado el empleo del titanio como material para la fabricación de queratoprótesis<sup>93</sup>.
- Se han desarrollado también chinchetas retinianas de titanio, que pueden asegurar la retina durante la cirugía del desprendimiento de retina, permaneciendo en el ojo de forma permanente<sup>94</sup>.

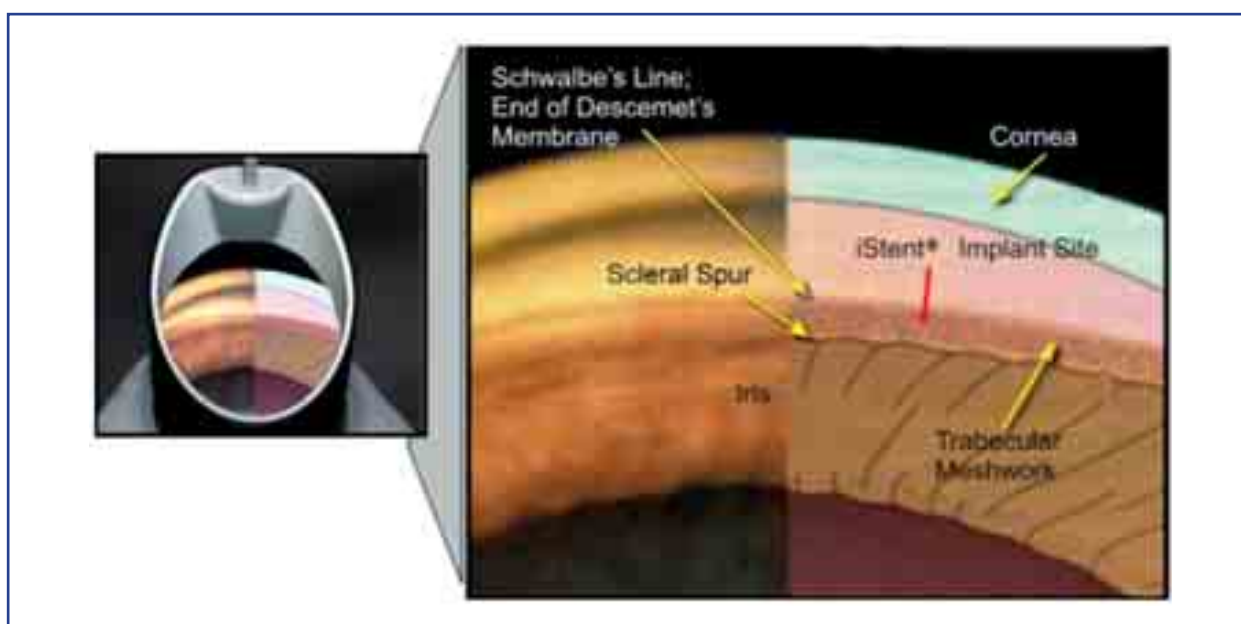
Además la existencia de partículas de titanio en el iris y la cámara anterior de pacientes tras una facoemulsificación es muy común. Varios artículos concluyen que su presencia no resulta en manifestaciones clínicas o complicaciones<sup>95,96</sup>.

El uso de una capa de heparina rodeando instrumental médico está muy extendido. Se emplea como anticoagulante para la prevención de la trombosis y el embolismo en numeroso instrumental empleado en cirugía cardíaca y vascular<sup>97</sup>. También se ha empleado en implantes intraoculares. La lente CeeOn®, de Pharmacia, está recubierta de una capa de heparina. Esta lente recibió la autorización de la FDA estadounidense en 1998 y la autorización de la Unión Europea años antes.

Sin embargo, el principal propósito del empleo de una capa de heparina en el implante trabecular Glaukos® es mejorar la humedad de la superficie del implante, sobre todo la luz, para promover el paso de humor acuoso de la cámara anterior del ojo a través del dispositivo hasta el canal de Schlemm tras su implante. La cantidad de heparina empleado es mínima y no es siquiera visible

bajo microscopía óptica o electrónica. El grosor de la capa de heparina se sitúa en unos pocos angstroms. Además, el tamaño del implante trabecular Glaukos® es muy pequeño, por lo que su área total es de tan solo 0,90 mm<sup>2</sup>. Si asumimos un grosor de la capa de heparina de una micra (que en realidad supera en mucho al grosor real), obtenemos un volumen de heparina de aproximadamente  $9 \times 10^{-7}$  cm<sup>3</sup> ó  $9 \times 10^{-4}$  mg de heparina, asumiendo una concentración del 100% y una densidad de uno. La actividad de la heparina incluida en el polvo que se emplea para el recubrimiento del implante trabecular Glaukos® es de aproximadamente 65 U/mg, por lo que la actividad de heparina introducida en el cuerpo es de 0,06 unidades, lo que en términos de potencial absorción sistémica es un número despreciable frente al mínimo de 5000 o más unidades que se emplean por vía sistémica en su indicación anticoagulante.

La técnica quirúrgica comienza girando la cabeza del paciente 45° hacia el lado opuesto del ojo intervenido y se bascula el cabezal del microscopio quirúrgico 30°, procedimiento idéntico al empleado para realizar una goniotomía. Se realiza una incisión en córnea clara (si el implante es el único procedimiento basta con una incisión de 1,5 mm; en caso de hacerse de forma combinada con una facoemulsificación, se puede emplear la incisión principal de dicha cirugía). Se inyecta acetilcolina intracamerular para contraer la pupila y se rellena la cámara anterior con viscoelástico cohesivo. Posteriormente se introduce el aplicador por la incisión corneal, atravesando la cámara anterior hacia el lado nasal de la malla trabecular. En ese momento, se coloca un gonioscopio para obtener una buena visualización del ángulo (Figura 13).



**Figura 13.** Visualización del ángulo camerular con la gonio-lente de Swan-Jacobs y lugar de implante del iStent (Cortesía Glaukos® Corporation).

Una vez localizado el lugar de la inserción, se introduce la punta del implante (biselada) en la malla trabecular y se libera el implante con el botón del aplicador. La existencia de un pequeño reflujo de sangre procedente del canal de Schlemm por la luz del implante es frecuente. Una vez liberado el implante, se debe confirmar la correcta colocación del mismo, ayudándonos, si es necesario, de la punta del aplicador.

Un primer estudio in vitro demostró la eficacia del iStent Glaukos® en segmentos anteriores humanos cultivados<sup>98</sup>, pues se conseguía una reducción de la PIO experimental del 42% con un solo iStent, lo que significa un aumento de salida de HA del 84%. La implantación de más iStent de forma secuencial conseguía bajadas adicionales de PIO, pero no significativas respecto a la



conseguida con el primero. En alguno de los ojos en los que se implantaron tres iStent se realizó una resección de la malla trabecular restante, resultando en un descenso adicional de PIO del 47%, lo que indica que incluso tres iStent no consigue evitar toda la resistencia del sistema malla trabecular-canal de Schlemm.

Poco después se publicó un artículo que demostraba, de forma teórica, que implantar un bypass trabecular podría aumentar la facilidad de salida del HA y producir descensos tensionales<sup>99</sup>.

El primer estudio piloto se publicó en 2007<sup>100</sup>. Incluía seis ojos sin antecedentes de láser o cirugía, en los que se implantó un iStent, con un seguimiento de 12 meses. Se producía un descenso de la PIO media de  $20,2 \pm 6,3$  mmHg en el preoperatorio a  $15,3 \pm 3,7$  mmHg al final del seguimiento, lo que supone un descenso medio del 24,25%. Se objetivó también una discreta y no significativa bajada del número de colirios antiglaucomatosos de  $2,7 \pm 0,82$  a  $2,2 \pm 1,47$ . No se encontraron malposiciones del iStent, aunque un paciente presentó una oclusión parcial de vena central de la retina semanas después de la cirugía.

Un año más tarde se publicaron los resultados de un estudio prospectivo, no controlado ni aleatorizado, multicéntrico con 24 meses de seguimiento, en el que se incluyeron aquellos pacientes que habían completado al menos seis meses de seguimiento<sup>101</sup>. La novedad respecto al estudio previo es que en este caso se incluían pacientes con catarata asociada a glaucoma de ángulo abierto, con lo que la cirugía se realizaba en dos pasos: primero la facoemulsificación y posteriormente el implante de iStent.

El análisis incluyó 48 ojos, uno de los cuales requirió una cirugía filtrante un mes después de la cirugía, por lo que no se incluyó en el análisis de eficacia. Se consiguió un descenso medio tensional significativo del 25% a los seis meses, con una reducción del número de colirios de  $1,5 \pm 0,7$  a  $0,5 \pm 0,8$ . A los seis meses de la cirugía, el 70% de los pacientes no necesitaba tratamiento tópico, con un 68% de los pacientes con PIO igual o inferior a 18 mmHg sin tratamiento. No se encontraron complicaciones graves. Sí, en cambio, complicaciones relacionadas con el iStent, siete en total, todas ellas relacionadas con obstrucción de su luz. También se vieron ocho malposiciones del iStent, requiriendo una segunda cirugía tres de ellos.

Un año más tarde se publicó la continuación del estudio, que incluía aquellos pacientes que alcanzaron 12 meses de seguimiento, un total de 42 ojos<sup>102</sup>. Se encontraron descensos tensionales medios del 18,3% al año, con una reducción de fármacos antiglaucomatosos de  $1,6 \pm 0,8$  a  $0,4 \pm 0,62$ , con un 69,1% de los pacientes con una PIO igual o menor a 21 mmHg sin necesidad de tratamiento tópico.

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado en el que pacientes con catarata en rango quirúrgico y GPAA eran divididos en dos grupos: Uno recibía solo facoemulsificación y otra facoemulsificación más implante de un iStent Glaukos<sup>®103</sup>. Los pacientes eran seguidos durante 15 meses. El estudio incluyó en su análisis 33 ojos, 21 en el grupo control (solo cirugía de catarata) y 12 en el grupo de cirugía combinada. Este grupo alcanzó, a los 15 meses de seguimiento, un descenso medio tensional del 17,3%, con diferencia significativa con la reducción en el grupo control, que fue del 9,24%. Se produjo además un descenso significativo en el número de colirios, que fue significativamente mayor en el grupo de cirugía combinada. El 67% de los pacientes de dicho grupo no empleaba medicación hipotensora al final del seguimiento. Este estudio añade una particularidad al análisis de la eficacia del iStent en el descenso de la PIO. Al finalizar el seguimiento, se retiraba el tratamiento hipotensor (de existir) a los pacientes, tomando un nuevo valor de PIO tras el lavado, con lo que podríamos corregir el efecto de la medicación sobre la PIO y determinar la “verdadera” eficacia del implante en el descenso tensional. Los resultados tensionales muestran diferencia significativa entre los dos grupos, con un descenso de la

PIO final en el grupo de cirugía combinada de  $17,9 \pm 2,6$  mmHg a  $16,6 \pm 3,1$  mmHg, aun cuando en el preoperatorio ese grupo empleaba una media de  $2,0 \pm 0,9$  fármacos.

Restan por comentar los dos artículos que con mayor evidencia determinan la eficacia y seguridad del implante trabecular iStent Glaukos®. El primero de ellos estudia, mediante fluorofotometría, el efecto que el iStent tiene sobre la dinámica del humor acuoso<sup>104</sup>. Para ello se realizó un estudio aleatorizado, controlado, a un año, en el que se incluyeron pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensos oculares, que eran aleatorizados a cirugía de catarata o cirugía combinada. El grupo de cirugía combinada constaba de 17 ojos y el grupo control de 16 ojos. Se obtuvieron incrementos del flujo de HA y de la facilidad de salida significativamente mayores en el grupo de cirugía combinada a los seis y 12 meses de la cirugía, así como descensos significativamente mayores tanto en la PIO como en el número de colirios en el grupo de cirugía combinada. El descenso tensional en el grupo de cirugía combinada fue del 27,13%, con una reducción significativa del número de colirios. De esta forma, se confirmaban in-vivo los resultados que, sobre dinámica del HA, se publicaron en un modelo in-vitro<sup>98</sup>.

El segundo de los artículos es un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado y aleatorizado, seguimiento a 12 meses y un diseño similar a los previos<sup>105</sup>. Se trata, no obstante, del estudio más amplio, pues incluye 240 ojos, aunque son 218 ojos los que completaron el año de seguimiento (112 en el grupo control y 106 en el de cirugía combinada). En este artículo se tomo como variable principal de eficacia el porcentaje de pacientes con PIO menor o igual a 21 mmHg, sin medicación, al final del seguimiento y como variable secundaria de eficacia el porcentaje de pacientes con una reducción mayor o igual al 20% de la PIO sin medicación. En ambas variables existía diferencia significativa a favor del grupo cirugía combinada. El 72% de los pacientes de este grupo alcanzaron una  $PIO \leq 21$  mmHg, frente a un 50% del grupo control. Además, el 66% alcanzó un descenso de la PIO superior al 20%, frente al 48% que lo hizo en el grupo control. Los resultados tensionales muestran un descenso medio de la PIO de  $1,5 \pm 3,0$  mmHg en el grupo de cirugía combinada, con un descenso medio del número de colirios de  $1,4 \pm 0,8$ . Este estudio muestra los resultados tensionales más modestos dentro de los artículos comentados, pero la reducción del número de medicaciones es significativamente mayor que en el grupo control. El 15% de los pacientes del grupo cirugía combinada empleaban medicación al final del seguimiento, frente al 35% del grupo control. Este es el estudio que permite un análisis más fiable de las complicaciones asociadas al implante, dado su mayor tamaño muestral. Se produjeron un 4% de obstrucciones del implante y un 3% de malposiciones, requiriendo una segunda cirugía el 4% de los pacientes intervenidos. El resto de complicaciones peri y postoperatorias aconteció en un tasa similar en ambos grupos, sin encontrarse diferencias entre ellos.

Un reciente artículo evalúa como se puede identificar la localización de un iStent si no es posible visualizarlo por gonioscopia<sup>106</sup>. Para ello emplea, en un modelo in-vitro, tres diferentes aparatos de imagen del segmento anterior: BMU, OCT de segmento anterior y ecografía convencional. La BMU permite visualizar el iStent tanto en cámara anterior como en cámara posterior, mientras que el OCT sólo lo hace en cámara anterior y la ecografía convencional no consigue localizar el implante en ninguna de las dos localizaciones.

## ■ 4. EFECTO DE LA CIRUGÍA DE CATARATA EN LA PIO

La cirugía de catarata es, de lejos, el procedimiento quirúrgico más realizado hoy en día en el mundo, y la facoemulsificación es cada día más empleada<sup>107</sup>. A pesar de que los resultados visuales y refractivos de la catarata han sido bien estudiados, los cambios concomitantes originados en la anatomía y fisiología de la cámara anterior permanecen menos claros, existiendo poca información sobre la dinámica del HA tras una facoemulsificación<sup>108</sup>. Se ha descrito, y se acepta sin controversia, que la cirugía de cataratas produce un descenso medio de la PIO. Existe mucha más controversia sobre la magnitud de tal descenso y su significación clínica<sup>109</sup>. Todo ello es especialmente relevante en pacientes con glaucoma, pues en ocasiones es necesario realizar una cirugía para su control, y tal cirugía puede realizarse de forma aislada o asociada a la cirugía de la catarata. Conocer como se va a comportar la PIO tras una facoemulsificación en aquellos pacientes con catarata y glaucoma puede ser vital para un correcto manejo de la enfermedad.

### 4.1. DESCENSO DE LA PIO TRAS CIRUGÍA DE CATARATAS EN PACIENTES NO GLAUCOMATOSOS

El efecto que sobre la PIO tiene la cirugía de cataratas ha sido ampliamente estudiado desde hace muchos años. No hay evidencia de que los importantes avances en la técnica quirúrgica acontecidos en los últimos años tengan impacto en el curso de la PIO tras la cirugía.

Numerosos estudios han analizado el descenso de la PIO tras cirugía de cataratas en pacientes no glaucomatosos. Se han publicado descensos variables, en un rango entre 0,63 y 2,5 mmHg, lo que evidencia las diferentes técnicas recogidas, así como distintos tiempos de seguimiento<sup>110,111</sup>. Los estudios más recientes encuentran un descenso medio entre 1,5 y 2 mmHg<sup>112</sup>, sin hallarse cambios en la curva diurna de PIO tras la facoemulsificación<sup>113</sup>. Parece existir variabilidad en la respuesta tensional tras la cirugía. Así, se ha publicado recientemente un índice para predecir el grado de bajada de la PIO que se basa en la PIO preoperatoria y la profundidad de cámara anterior<sup>114</sup>. Con ambos parámetros se obtiene un ratio (IOP medida en mmHg/ profundidad de cámara anterior en mm). En ese estudio, todos los pacientes con un ratio superior a siete alcanzaron un descenso tensional de al menos 4 mmHg. Se determinó una relación directamente proporcional entre la PIO preoperatoria y el descenso de PIO tras la cirugía, mientras que el aumento de profundidad de la cámara anterior (que fue de 1,10 mm de media) era inversamente proporcional a la profundidad preoperatoria. Se encontró, asimismo, una relación inversa entre el descenso de la PIO y la profundidad de cámara anterior previa.

### 4.2. DESCENSO DE LA PIO TRAS CIRUGÍA DE CATARATAS EN PACIENTES CON GLAUCOMA

Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado de forma consistente en los últimos años reducciones de PIO tras la cirugía de cataratas en pacientes con glaucomas de todo tipo. Se ha encontrado una enorme variabilidad en la magnitud del descenso de la PIO, posiblemente relacionada, al menos en parte, con la anatomía angular preoperatoria. Aunque es de esperar una mayor reducción en pacientes con ángulos parcial o totalmente cerrados, los mecanismos de reducción de la PIO en pacientes con glaucoma permanecen poco claros. Conocer con exactitud el estado del ángulo antes de la cirugía puede aumentar la capacidad del cirujano de prever el curso de la PIO en el postoperatorio, y para ello puede valerse, además de la gonioscopia, de OCT de segmento anterior o BMU.

4.2.1. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Los resultados de diversos estudios parecen indicar que el descenso de PIO obtenido en pacientes con GPAA es mayor que el que acontece en pacientes sin glaucoma. En 2002, se publicó un metaanálisis que incluía 40 estudios y casi 5000 pacientes con GPAA<sup>115</sup>. En él se concluyó que la cirugía de catarata consigue una reducción de la PIO de entre 2 y 4 mmHg, pero que una fuerte evidencia para un control a largo plazo de la PIO solo se encontraba en pacientes que habían recibido una cirugía combinada (trabeculectomía-catarata). En cuanto a la pseudoexfoliación, se ha descrito mayor bajada de la PIO en pacientes con síndrome pseudoexfoliativo sin glaucoma que en pacientes normales tras cirugía de cataratas<sup>116</sup>. Se ha encontrado recientemente relación entre el descenso de la PIO tras cirugía de catarata en pacientes con pseudoexfoliación (con glaucoma o sin él) y los valores de PIO preoperatorios<sup>117</sup>, al igual que se ha descrito en pacientes normales<sup>113</sup>. Otro artículo, que incluía pacientes normo e hipertensos, determinó la bajada media de la PIO en diferentes grupos de pacientes agrupados según la PIO previa a la cirugía (Tabla 3)<sup>118</sup>.

Tabla 3. Cambios en PIO tras cirugía de cataratas según PIO previa<sup>118</sup>.

| PIO PREVIA A LA CIRUGÍA (mmHg) | CAMBIO TENSIONAL MEDIO (mmHg) |
|--------------------------------|-------------------------------|
| 23-31                          | ↓6,5                          |
| 20-22                          | ↓4,8                          |
| 18-19                          | ↓2,5                          |
| 15-17                          | ↓1,6                          |
| 9-14                           | ↑0,2                          |

29

Parece existir una evidencia creciente de que la cantidad de descenso de la PIO tras la cirugía de cataratas está en relación con el nivel de PIO preoperatorio. Aunque este fenómeno parece lógico y está fundamentado por numerosos artículos, no debemos desdeñar la importancia del fenómeno estadístico conocido como regresión a la media, definido como la tendencia de una medición extrema a presentarse más cercana a la media en una segunda medición<sup>119</sup>. La PIO varía sustancialmente alrededor de la media en la mayoría de los pacientes, sobre todo en aquellos con niveles tensionales elevados, y numerosas tomas de PIO basal deberían realizarse para entender por completo el efecto de cualquier terapia dirigida a reducir la PIO. Por lo general, el número de tomas basales de PIO no se especifica en muchos de los artículos publicados a este respecto, lo que puede influir en los resultados esperados<sup>109</sup>.

4.2.2. GLAUCOMA CRÓNICO DE ÁNGULO CERRADO

Se ha hallado una reducción de PIO algo mayor tras la cirugía de cataratas en pacientes con GCAC, relacionado con el mayor nivel de PIO preoperatorio y el efecto beneficioso derivado de la apertura del ángulo camerular tras la cirugía. Hayashi y colaboradores<sup>120</sup> estudiaron el efecto de la cirugía de catarata en pacientes con GPAA y GCAC, objetivando descensos tensionales, tanto absolutos como porcentuales, superiores en el grupo con GCAC, que alcanzaba en mayor medida el control de la PIO a los dos años de seguimiento (91,9% vs 72,1%), permaneciendo sin tratamiento el 40,5% de los ojos con GCAC frente al 19,1% de ojos con GPAA. También se ha descrito un control tensional similar en pacientes con GCAC intervenidos de catarata de forma aislada o combinada con trabeculectomía, aunque el segundo grupo requería menor número de colirios, con un seguimiento medio cercano a cinco años<sup>121</sup>.

#### 4.2.3. GLAUCOMA AGUDO DE ÁNGULO CERRADO

Hace dos años, Lam y colaboradores publicaron un artículo prospectivo en pacientes que presentaban un ataque agudo de glaucoma. Una vez controlada la tensión con tratamiento farmacológico, los pacientes eran divididos en dos brazos de tratamiento. En uno eran intervenidos de catarata mediante facoemulsificación y en el otro brazo se realizaba un iridotomía láser. Se encontró mejor control de la PIO en el grupo de facoemulsificación, con menos picos tensionales, mejores niveles de PIO con 18 meses de seguimiento y menor necesidad de tratamiento tópico<sup>122</sup>. Los autores recomiendan especialmente tal cirugía en pacientes con catarata y PIO inicial mayor de 55 mmHg, pues tales tensiones iniciales se asocian con más probabilidad de nuevos picos tensionales tras la iridotomía.

En definitiva, el verdadero valor de la cirugía de la catarata sobre el descenso tensional parece estar influenciado por factores propios del paciente como la anatomía angular. Así, se encuentran descensos de PIO más importantes en pacientes con GCAC y GAAC. Los mecanismos que producen descenso de la PIO tras cirugía de catarata en pacientes con ángulo abierto permanecen poco claros, y se ha implicado incluso una respuesta de estrés en la malla trabecular tras la facoemulsificación como uno de ellos<sup>123</sup>.

## ■ 5. CIRUGÍA DE CATARATA Y GLAUCOMA

La existencia concurrente de catarata y glaucoma es un hallazgo frecuente en la población añosa, y es una tendencia que se va a incrementar debido al envejecimiento de la población. Cuando un paciente con glaucoma presenta una catarata visualmente significativa que requiere cirugía, el oftalmólogo se enfrenta a diferentes alternativas<sup>124</sup>. Por un lado, distintas características anatómicas, como una cámara anterior estrecha o una longitud axial corta pueden complicar la cirugía de la catarata en ojos con glaucoma de ángulo cerrado. Por otro lado, el manejo y control de la PIO mientras se enfrenta a la catarata puede complicar el proceso de toma de decisiones en ojos con glaucoma de ángulo abierto. Además, la cirugía del glaucoma parece estar asociada con un mayor riesgo de progresión de la catarata en el postoperatorio<sup>125</sup>.

En definitiva, el oftalmólogo tiene que determinar como puede encajar mejor la cirugía de la catarata en el manejo del paciente con glaucoma. Realizar primero la cirugía de la catarata, primero la del glaucoma o ambas de forma combinada. Se requiere para ello una aproximación individualizada, identificando una PIO objetivo y analizando las distintas alternativas de las que disponemos para alcanzarla de forma segura y eficaz<sup>126</sup>.

### 5.1. CIRUGÍA DE CATARATA EN GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO

El cierre angular primario implica un cierre físico de la malla trabecular por el iris periférico. Se trata de una condición más frecuente en población asiática, y que se hace más evidente en pacientes añosos<sup>127</sup>. Diferentes artículos, empleando BMU<sup>128</sup> y OCT de segmento anterior<sup>129</sup>, han demostrado recientemente que un cristalino engrosado y desplazado anteriormente participa en la patogénesis del GPAC. Se ha demostrado que la iridotomía láser periférica (ILP) consigue eliminar el componente de bloqueo pupilar<sup>130</sup>, pero recientes estudios realizados en población asiática han determinado que mecanismos no relacionados con el bloqueo pupilar están presentes con más frecuencia de la previamente hallada. Así, se ha encontrado un iris plateau en hasta el 62% de los ojos con ángulo estrecho<sup>131</sup>. Además, puede persistir cierto contacto iridotrabecular tras una iridotomía exitosa<sup>132</sup>.

Todo ello sugiere que la extracción de la catarata puede ser un mejor abordaje en pacientes con GPAC, consiguiendo mayor reducción de la PIO<sup>133</sup>. La extracción del cristalino precoz también ha demostrado ser una alternativa más eficaz que la ILP en el tratamiento del ataque agudo de glaucoma<sup>122</sup>. De hecho, se ha publicado recientemente que el descenso en la incidencia de GPAC en Inglaterra puede deberse en parte al incremento en la cirugía de cataratas realizadas en los últimos años<sup>134</sup>. Con todo, la cirugía de la catarata aislada en ocasiones no es suficiente para un buen control tensional a largo plazo, por lo que puede ser necesario combinar otras técnicas para conseguir una mayor reducción de la PIO, como una goniosinequiólisis<sup>135</sup> o una trabeculectomía. Parece que la cirugía combinada de facotrabeculectomía es comparable a la facoemulsificación aislada en términos de seguridad y reducción de la PIO, aunque resulta en menor necesidad de ulteriores cirugías<sup>136</sup>. Con todo, se consigue una mayor apertura del ángulo y mayor longitud de cámara anterior tras facoemulsificación aislada<sup>137</sup>. Realizar un procedimiento combinado tiene también la teórica ventaja de evitar el riesgo que existe de fallo de la cirugía filtrante que puede producir una cirugía de catarata en un ojo intervenido previamente de trabeculectomía<sup>138,139</sup>. Dos extensos estudios prospectivos aleatorizados recientemente publicados han concluido que la facotrabeculectomía con antimetabolitos no aporta mayor reducción de PIO que la facoemulsificación aislada, y sí más complicaciones, en pacientes con GPAC controlado médicamente<sup>140</sup>. Sin embargo, sí consigue mejores resultados tensionales en pacientes con GPAC no controlados con medicación, aunque asociando también mayor incidencia de complicaciones<sup>141</sup>.



## 5.2. CIRUGÍA DE CATARATA EN GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO

En ojos con GPAA y una catarata con repercusión visual significativa, existen varias alternativas terapéuticas disponibles. Puede realizarse una cirugía aislada, ya sea catarata o trabeculectomía, o combinada, facotrabeculectomía u otras posibles cirugías asociadas a facoemulsificación. Diferentes factores influyen en la toma de decisiones, incluyendo la gravedad del glaucoma, las necesidades visuales y preferencias del paciente y la experiencia y habilidad del cirujano<sup>126</sup>.

### 5.2.1. CIRUGÍA DE CATARATA AISLADA

Ya se ha expuesto el efecto que la cirugía de la catarata tiene sobre la PIO en pacientes con GPAA. Tal efecto permite considerar tal opción quirúrgica en pacientes con daño glaucomatoso leve, adecuado control tensional y buena tolerancia a la medicación tópica. Pese a ello debemos recordar que la reducción de la PIO tras la cirugía está relacionada con el nivel previo, por lo que no debemos esperar un gran descenso de la PIO en este tipo de pacientes; descenso que además tenderá a ser menor con el paso de los años. Cabe recordar que tal descenso es mayor y más estable a lo largo del tiempo en pacientes con pseudoexfoliación.

### 5.2.2. CIRUGÍA FILTRANTE AISLADA SEGUIDA DE CIRUGÍA DE CATARATA

En pacientes con glaucoma grave no controlado a pesar de tratamiento tópico máximo puede indicarse una trabeculectomía, o EPNP, aislada. Una vez que se ha reducido la PIO y el ojo se ha estabilizado, la cirugía de la catarata se realiza como un procedimiento aislado, generalmente tres meses después de la primera cirugía. De este modo, conseguimos una menor tasa de complicaciones con la cirugía filtrante aislada, así como un mayor descenso de la PIO. Con todo, no debemos olvidar la ya comentada posibilidad de fracaso de la cirugía filtrante por la cirugía de catarata subsiguiente, así como el pequeño aumento que se produce en la PIO media si se realiza una cirugía secuencial, aunque no diferente al del curso natural de una cirugía filtrante<sup>142</sup>. Además, la mejora en las técnicas de facoemulsificación, con incisiones de menor tamaño y avances técnicos que suponen menor liberación de energía, sumado al empleo de antimetabolitos, ha aumentado la eficacia de la cirugía combinada, que se emplea cada día con más frecuencia.

### 5.2.3. FACOTRABECULECTOMÍA

Una vez clara la superioridad de la facotrabeculectomía sobre la cirugía de catarata aislada en el descenso tensional<sup>143</sup>, existe cierta controversia en la literatura sobre la eficacia de la facotrabeculectomía comparada con la de la trabeculectomía aislada, aunque parece existir mayor descenso de la PIO, sobre todo a medio y largo plazo, con la cirugía filtrante aislada<sup>144</sup>. A pesar de esta aparente y ligera menor eficacia de la cirugía combinada, la facotrabeculectomía reduce la probabilidad de picos hipertensivos que se pueden presentar tras la cirugía de cataratas aislada en pacientes con glaucoma avanzado<sup>145</sup>, a la vez que evita el posible fracaso de la trabeculectomía previa que puede producir la facoemulsificación<sup>138</sup>.

La adición de antimetabolitos, en concreto MMC, aumenta la eficacia de la facotrabeculectomía a niveles similares a los de la trabeculectomía aislada<sup>146</sup>, aunque no alcanza el éxito de la trabeculectomía asociada a MMC<sup>147</sup>.

La menor eficacia de la cirugía combinada puede estar relacionada con una mayor inflamación que provoca<sup>148</sup>. También se ha implicado el mayor traumatismo sobre la incisión que produce la facoemulsificación, aunque realizar ambas cirugías por distintas incisiones no supone un mejor resultado tensional<sup>149</sup>.

## 5.2.4. FACOEMULSIFICACIÓN COMBINADA A EPNP

La trabeculectomía y la facotrabeculectomía asocian riesgo de graves complicaciones postquirúrgicas, tales como desprendimiento coroideo, hipotonía, etc. La EPNP asocia una menor tasa de complicaciones postquirúrgicas, aunque persiste el debate sobre su eficacia en comparación con la trabeculectomía. Con todo, la cirugía combinada parece tener una eficacia similar a la de la facotrabeculectomía<sup>150,151</sup>. Se han publicado, al contrario que en la cirugía combinada con trabeculectomía, mejores resultados en la cirugía combinada de catarata y EPNP que con EPNP aislada<sup>152</sup>.

## 5.2.5 FACOEMULSIFICACIÓN Y CIRUGÍA ANGULAR

Ya hemos comentando el auge que la cirugía angular del adulto está experimentando en los últimos años, sobre todo tres técnicas: la canaloplastia, la trabeculotomía ab-interno y el implante trabecular iStent. Todas ellas, especialmente las dos últimas, son especialmente atractivas en su uso de forma combinada a la cirugía de catarata, y es en ese campo donde parecen tener más utilidad.

Se han publicado resultados de las tres técnicas asociadas a cirugía de cataratas. La canaloplastia combinada con cirugía de catarata produce un descenso tensional del 43,8%, asociado a una reducción significativa del número de colirios antiglaucomatosos a un año<sup>153</sup>. La trabeculotomía ab-interno asociada a cirugía de cataratas consigue descensos tensionales al año del 22,5%, con descenso del número de fármacos<sup>70</sup>.

Ya hemos referido los descensos tensionales obtenidos tras cirugía combinada de catarata e implante de iStent (Tabla 4).

**Tabla 4.** Resultados tensionales y en número de colirios en los distintos estudios publicados acerca del uso combinado de cirugía de catarata e implante de iStent en pacientes con catarata y glaucoma de ángulo abierto.

|                                | Nº de Pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Descenso medio de PIO (%) | Descenso medio en fármacos |
|--------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Fernandez et al <sup>104</sup> | 17              | 12                  | 6,57±2,95                    | 27,2                      | 1,12±0,48 vs 0†            |
| Spiegel et al <sup>101</sup>   | 48              | 6                   | 5,7±3,8                      | 26,5                      | 1,5±0,7 vs 0,5±0,8†        |
| Spiegel et al <sup>102</sup>   | 42              | 12                  | 4,4±4,5                      | 26                        | 1,2±0,7                    |
| Fea et al <sup>103</sup>       | 12              | 15                  | 3,2±3,0                      | 17,3                      | 2,0±0,9 vs 0,4±0,7†        |
| Samuelson et al <sup>105</sup> | 106             | 12                  | 1,5±3,0                      | 8,15                      | 1,4±0,8                    |

†: dato no disponible, se muestra la media preoperatoria frente a la media postoperatoria.



### 5.3. SITUACIONES CLÍNICAS

A continuación se abordan recomendaciones para el manejo de diferentes situaciones clínicas típicas.

#### 5.3.1. PACIENTE CON CATARATA Y GLAUCOMA BIEN CONTROLADO

Se trata de la situación más común a la que se puede enfrentar un oftalmólogo, que se preguntará si es necesario asociar una cirugía de glaucoma a la de la catarata. Pacientes con PIO igual o menor a 20 mmHg empleando una o dos medicaciones tópicas y con un daño en CV estable y moderado no requieren una cirugía combinada, pues la cirugía de catarata resulta en una discreta reducción de la PIO y una improbable descompensación del control tensional, lo que no justifica someter al paciente a los riesgos de una cirugía filtrante<sup>147</sup>.

Sin embargo, este algoritmo terapéutico se basa fundamentalmente en los riesgos y complicaciones derivados de la trabeculectomía, cirugía filtrante de elección. Habida cuenta de la evidencia creciente sobre la seguridad de otras técnicas que se pueden asociar a la facoemulsificación, como la EPNP, la canalostomía, la trabeculotomía o los implantes trabeculares iStent, esta postura debe ser reevaluada. Así, combinando estas técnicas con la cirugía de la catarata, conseguimos mayores descensos tensionales que con la facoemulsificación aislada, asociando una baja tasa de complicaciones que, de aparecer, no suelen tener repercusión visual. Además, reducimos el uso de colirios empleados por los pacientes, con lo beneficioso que resulta para la superficie ocular, sin desdeñar el beneficio económico derivado del ahorro en medicamentos tópicos.

#### 5.3.2. PACIENTE CON CATARATA Y GLAUCOMA NO CONTROLADO CON DAÑO FUNCIONAL LEVE O MODERADO

34

En pacientes de este tipo, el problema no se va a solucionar únicamente con la cirugía de la catarata, por lo que es conveniente realizar también una cirugía filtrante. Queda por dilucidar si separar estos dos procedimientos basándonos en su mejor control tensional, o por el contrario es mejor realizarlos de forma conjunta por la inconveniencia de una segunda cirugía en tan corto espacio de tiempo.

Así pues, la técnica de elección sería la facotrabeculectomía sin MMC, aunque podemos obtener resultados tensionales similares (aunque inferiores) y menor tasa de complicaciones asociando a la facoemulsificación una EPNP o alguna de las cirugías angulares ya comentadas.

#### 5.3.3. PACIENTE CON CATARATA Y GLAUCOMA NO CONTROLADO QUE REQUIERE CIRUGÍA Y PIO OBJETIVO BAJA

La opción quirúrgica más empleada hoy en día en estos pacientes, por la mayor eficacia en el control de la PIO, es la realización de un facotrabeculectomía con MMC, aunque hay escuelas no partidarias del empleo de antimetabolitos, habida cuenta de las complicaciones asociadas, y que aumentan la eficacia de la trabeculectomía aumentando el tamaño del tapete escleral superficial y profundo<sup>61</sup>. En estos pacientes se debe poner especial cuidado en evitar la hipotonía postquirúrgica, que es el factor de riesgo aislado más importante para la pérdida visual postoperatoria en ojos con un glaucoma avanzado<sup>154</sup>.

#### 5.3.4. PACIENTE CON CATARATA Y GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO

En los pacientes con cierre angular agudo sí existe consenso en realizar una cirugía precoz de glaucoma una vez controlada la PIO con tratamiento médico<sup>122</sup>. En formas crónicas, la cirugía aislada de catarata puede ser suficiente en cuadros con buen control médico<sup>140</sup>, pero no en formas no controladas, que se benefician más de un procedimiento combinado<sup>141</sup>.

## ■ 6. GLAUCOMA, CATARATA Y ENDOTELIO CORNEAL

### 6.1. EL ENDOTELIO CORNEAL

#### 6.1.1. MORFOLOGÍA DEL ENDOTELIO CORNEAL

El endotelio corneal es una monocapa de células aplanadas hexagonales situada en la superficie posterior de la córnea y en contacto directo con el humor acuoso. Son células con citoplasma de aspecto cuboidal. El hexágono es la forma dominante, pues al ser casi circular permite cubrir el plano endotelial, manteniendo el perímetro celular total y reduciendo el espacio intercelular<sup>155</sup>.

La célula endotelial humana típica es de 4 a 6  $\mu\text{m}$  de grosor y unas 18-20  $\mu\text{m}$  de diámetro<sup>156</sup>. La superficie posterior presenta un número variable de microvellosidades que se proyectan hacia la cámara anterior<sup>157</sup>, mientras que existen numerosas interdigitaciones en la membrana basal entre células vecinas.

La membrana celular anterior de las células endoteliales está en contacto directo con la Membrana de Descemet (MD) y dado que no existen complejos de unión entre ambas, las células pueden ser separadas por trauma mecánico, aunque parecen existir placas de adhesión. Una banda circunferencial de filamentos de actina localizada en la unión apical facilita el movimiento celular para cubrir los defectos endoteliales tras la lesión, manteniendo asimismo la forma de la célula<sup>158</sup>.

El citoplasma de las células endoteliales es rico en organelas, lo que sugiere un transporte activo y una síntesis de proteínas importante. El abundante número de mitocondrias indica la alta actividad metabólica de estas células. Existe un paso de vesículas de pinocitosis desde la membrana celular posterior hacia las membranas lateral y anterior, así como gránulos pigmentarios derivados de la fagocitosis de la melanina dispersada desde el estroma y el epitelio pigmentario del iris<sup>156</sup>.

35

Existen uniones estrechas (“macula ocludens”) en la zona apical de las membranas laterales de las células<sup>159</sup> y uniones en “hendidura” (Gap junctions) más anteriores<sup>160</sup>, todas ellas dirigidas hacia el espacio intercelular, de unas 30 micras de longitud.

#### 6.1.2. FISIOLÓGÍA DEL ENDOTELIO CORNEAL

El endotelio corneal tiene un cometido primordial, que es mantener la transparencia y el grosor normal de la córnea mediante su función de barrera biológica y bomba metabólica activa.

El endotelio corneal se comporta como una membrana parcialmente permeable al movimiento de líquidos desde la cámara anterior hacia el estroma corneal<sup>161</sup>. Existe un gradiente de presión derivado de la existencia de glucosaminoglicanos estromales que producen una presión de imbibición de 60 mmHg, que tiende a llevar agua hacia el estroma corneal, explicando así la tendencia natural de la córnea a edematizarse<sup>162</sup>. Para contrarrestar tal tendencia, existe una bomba metabólicamente activa en el endotelio corneal que extrae agua del estroma, manteniendo así la córnea en un estado relativamente deshidratado, con un contenido de agua estromal del 78% y un grosor promedio de unas 540 micras<sup>161</sup>. Este proceso activo de mantenimiento de la deshidratación corneal está asistido por mecanismos pasivos. La evaporación puede aumentar la osmolaridad de la película lagrimal y sacar agua del estroma. La PIO, en presencia de un endotelio intacto, puede “estrujar” el estroma forzando así la salida de agua<sup>163</sup>. El endotelio, a su vez, presenta una dualidad de comportamiento en relación a la PIO. Si el endotelio se encuentra intacto, una elevación de la PIO moderadamente mantenida en el tiempo conllevaría una disminución del espesor corneal, mientras que en presencia de un endotelio con un daño agudo se produciría un aumento del espesor corneal. Una PIO excesivamente baja generaría un edema y engrosamiento estromal a causa de una pérdida del efecto compresivo.

De este modo, bajo condiciones fisiológicas,  $6,7 \mu\text{l/h/cm}^2$  de HA pasan continuamente a través del endotelio hacia el estroma corneal, aportando nutrientes como glucosa, mientras que la misma cantidad es extraída del estroma por un mecanismo activo de bomba endotelial. Cualquier alteración de este equilibrio, ya sea por disminución de la función de bomba o por aumento de la permeabilidad endotelial conduce a una edematización y opacificación corneal<sup>164</sup>.

Las fibrillas de colágeno del estroma forman una estructura reticular ordenada, de modo que la dispersión de la luz es eliminada por la interferencia mutua de cada fibrilla aislada. Mientras las fibrillas se mantengan regularmente ordenadas formando el retículo y con una separación entre sí menor que la longitud de onda de la luz, la córnea permanecerá transparente; en caso de ser mayor este espacio (como en el edema) no se produce interferencia, dispersándose entonces la luz<sup>165</sup>. Se ha descrito el límite mínimo de densidad celular a partir del cual aparece la descompensación corneal en unas 500 células/mm<sup>166</sup>.

#### 6.1.2.1 Función de barrera biológica

La permeabilidad endotelial a los solutos depende del tamaño molecular de las sustancias, lo que indica que los solutos atraviesan el endotelio por simple difusión a través de los espacios intercelulares<sup>167</sup>. Las dimensiones normales de estos espacios (entre 25 y 40 nm) se reducen a aproximadamente 3 nm en la zonas de unión, que constituyen la principal barrera para el paso de solutos<sup>168</sup>. Con todo, no son una barrera impermeable al paso de sustancias a su través<sup>169</sup>. Estos complejos de unión requieren de Calcio y glutatión para un correcto funcionamiento. En definitiva, la permeabilidad del endotelio corneal a los solutos refleja el estado de sus complejos de unión<sup>168</sup>.

El margen de pH tolerable para el endotelio está comprendido entre 6,8-7,2. Todas aquellas soluciones que no se ajusten a estos límites generarán una alteración de la barrera endotelial<sup>170</sup>.

#### 6.1.2.2. Función de bomba metabólica

La primera evidencia de que existía una bomba metabólicamente activa en el endotelio corneal responsable de la deturgescencia de la córnea fue hecha por Harris en 1956<sup>171</sup>. Maurice en 1968<sup>172</sup> demostró que el endotelio con una delgada capa de estroma es capaz de transportar líquido desde el estroma corneal hacia el HA contra la presión hidrostática a una tasa de aproximadamente  $5 \mu\text{l/h/cm}^2$ .

El endotelio contrarresta la tendencia del estroma a hidratarse con dos bombas metabólicas, como son la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa<sup>173</sup> y la  $\text{Mg}^{+2}$ -ATPasa dependiente de bicarbonato<sup>174</sup>. Los tres iones son fundamentales para mantener una adecuada función de transporte activo de fluidos. Estas bombas metabólicas están situadas en la membrana plasmática lateral de las células endoteliales.

Los principales requerimientos energéticos necesarios para el normal funcionamiento de la bomba endotelial son aportados por la glucosa que procede fundamentalmente del HA, y es metabolizada en condiciones aeróbicas a nivel mitocondrial generando así el ATP necesario<sup>168</sup>. El oxígeno requerido se cree que difunde dentro de las células endoteliales desde la cámara anterior más que desde la película lagrimal. El posterior movimiento de agua hacia la cámara anterior a través del endotelio es pasivo y sigue el flujo de los iones transportados activamente a través de la membrana celular posterior<sup>175</sup>.

Recientes estudios sugieren que, además de las bombas metabólicas, las aquaporinas pueden jugar un papel en el movimiento de líquido a través del endotelio. Las aquaporinas son proteínas integrales de membrana que actúan como canales selectivos para el agua. Una isoforma de aquaporina, en concreto la AQPI, se expresa en células endoteliales humanas<sup>176</sup>. En ratones con knock out

de ese gen, la recuperación de la transparencia y grosor corneal después de un engrosamiento hipotónico esta muy retrasado, indicando que la AQPI juega un papel activo en movimiento de fluido del estroma a través del endotelio<sup>177</sup>.

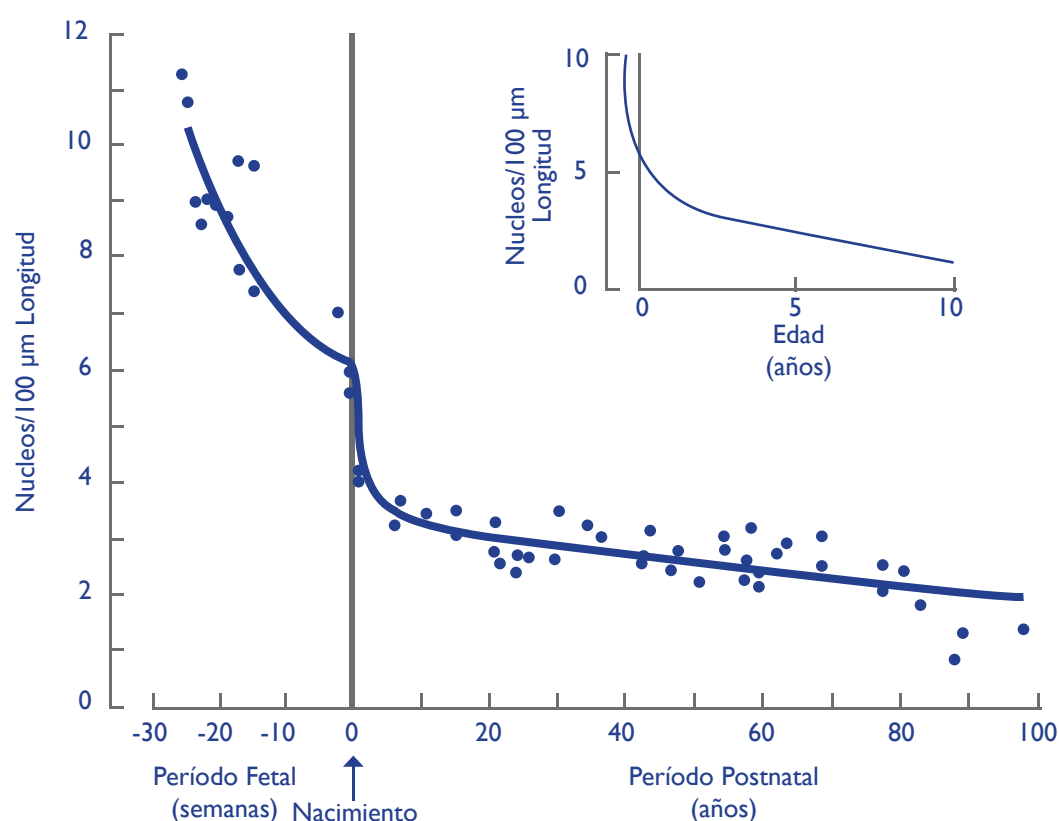
### 6.1.3. CAMBIOS EN EL ENDOTELIO CORNEAL CON LA EDAD

Estudios con microscopía electrónica en ojos humanos en desarrollo indican que el endotelio corneal procede de una ola primaria de células mesenquimales localizadas en la periferia de la córnea primitiva<sup>178</sup>. Estas células mesenquimales migran y proliferan hacia la zona central en el fino estroma primario localizado entre el epitelio corneal y el cristalino, formando la monocapa endotelial<sup>179</sup>. El análisis de microfotografías de transmisión de electrones sugiere que la proliferación de esas células endoteliales cesa cuando se han formado los contactos intercelulares<sup>178</sup>.

Las células endoteliales parecen proceder de la cresta neural, como sugieren estudios inmunohistoquímicos que han demostrado la expresión de enolasa específica de neuronas<sup>180</sup>, proteína S-100<sup>181</sup> y molécula de adhesión celular N-CAM<sup>182</sup> en esas células.

Análisis morfométricos de densidad celular proporcionan evidencia de que, tras la formación de la monocapa, el endotelio corneal humano no se replica en vivo con una tasa suficiente como para reemplazar las células dañadas o muertas. El número de células endoteliales presentes al nacimiento es muy similar al encontrado durante el segundo trimestre del desarrollo fetal, lo que permite concluir que la proliferación no contribuye a la densidad celular más allá del segundo trimestre<sup>183</sup>. Durante el desarrollo fetal y el periodo neonatal, la densidad celular decrece a un alto ritmo debido al crecimiento normal del ojo y el aumento del diámetro corneal<sup>184</sup>. Con el pasar de los años se produce un descenso en la densidad celular endotelial. La pérdida celular es bimodal, con una pérdida más rápida hasta los 20 años de edad (Figura 14).

37



**Figura 14.** Descenso relacionado con la edad en la densidad de células endoteliales corneales, desde las 16 semanas postgestacionales hasta los 98 años de edad. La densidad celular está expresada en número de núcleos por 100 µm de longitud endotelial. Los periodos pre y postnatal se muestran con diferentes escalas (la gráfica superior muestra los datos en una escala uniforme de edad)<sup>183</sup>.

A partir de los 17-20 años de edad se han encontrado tasas de pérdida celular media anual de 0,22%<sup>185</sup> (Figura 15), 0,3%<sup>186</sup> ó 0,6%<sup>187</sup>.

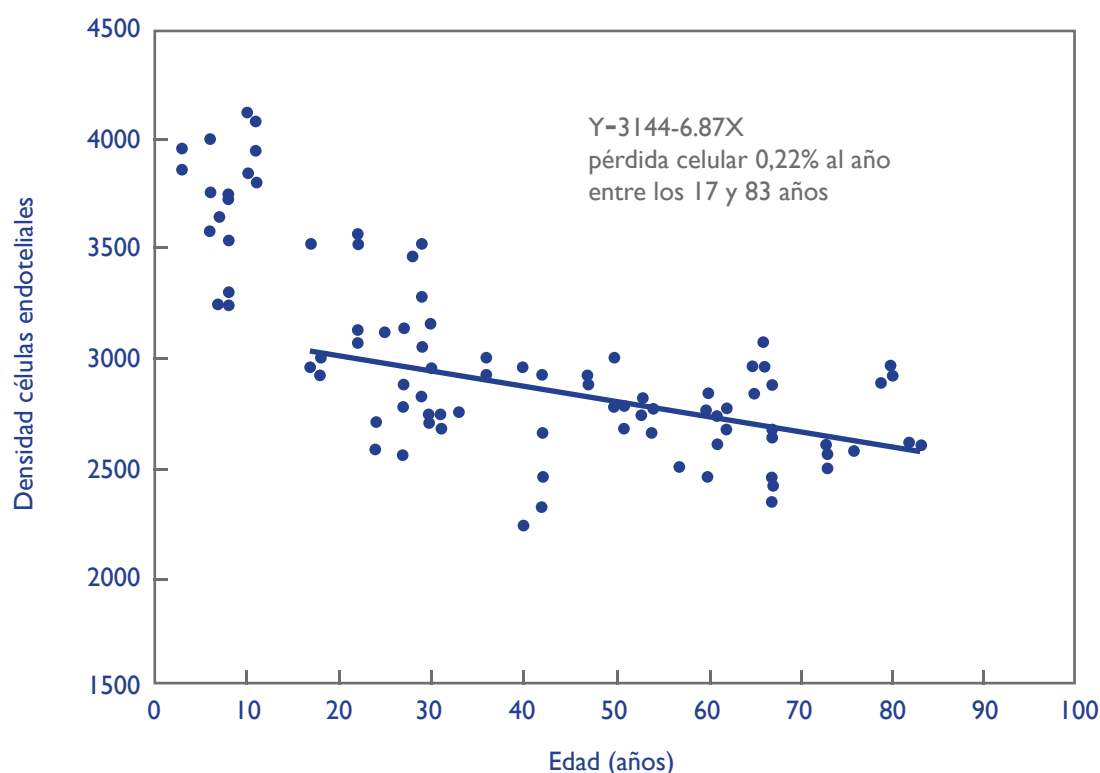


Figura 15. Regresión lineal de pérdida de células endoteliales con la edad<sup>185</sup>.

38

Se ha descrito una interesante relación entre la localización de las células endoteliales y el descenso de la densidad celular con la edad. Ésta decrece en la córnea humana de la periferia al centro alrededor de un 9%<sup>188</sup>. Este efecto sobre la densidad celular aumenta con el paso de los años debido al descenso en densidad celular<sup>189</sup>.

El endotelio tiene suficiente reserva funcional para mantener sus funciones de barrera y bomba metabólica durante toda la vida. Sin embargo, determinadas causas pueden producir un descenso en la densidad celular más acusado que el debido a la edad. Entre ellas se encuentran distintas cirugías intraoculares como la catarata con implante de LIO<sup>190</sup>, el trasplante de córnea<sup>191</sup>, cirugías vitreoretinianas<sup>192</sup> o cirugías de glaucoma<sup>193</sup> y patología corneal como la distrofia de Fuchs<sup>194</sup>.

#### 6.1.4. RESPUESTA DEL ENDOTELIO CORNEAL AL TRAUMATISMO

En muchos tipos celulares, incluyendo el epitelio corneal<sup>195</sup>, la división celular contribuye a la reparación de las heridas. Sin embargo, la evidencia sugiere que la división celular, de ocurrir, juega solo un papel menor como mecanismo de reparación en el endotelio corneal maduro. Laing y cols emplearon un microscopio especular para observar la morfología de las células endoteliales y hacer mediciones en serie del área celular en trasplantes de córnea tras un rechazo<sup>196</sup>. Se observaban algunas imágenes sugestivas de mitosis y, con el tiempo, se vieron racimos de células de menor tamaño que las de alrededor, lo que sugería la existencia de proliferación celular en regiones del endotelio, incrementado la densidad celular de manera localizada. Otros estudios han demostrado, sin embargo, que la migración celular es el principal mecanismo de reparación del endotelio corneal, mientras que la proliferación celular no es significativa en la curación de la herida<sup>197</sup>. Cuando solo un pequeño número de células se han dañando, la reparación se realiza exclusivamente por aumento del tamaño de las células adyacentes a la herida. La reparación parece

iniciarse con un fruncimiento de membrana en el área dañada. Una vez que las células han establecido contacto entre ellas, se detiene el plegamiento y se establecen contactos intercelulares maduros. Este mecanismo de reparación no solo conlleva aumento de tamaño de las células, sino también aplanamiento<sup>198</sup>. De este modo, con la edad no sólo se produce un aumento de tamaño de las células endoteliales (polimegatismo)<sup>183</sup>, sino también una alteración gradual desde la forma típica hexagonal a una más poligonal, para finalizar en una forma pleomórfica (polimorfismo)<sup>199</sup>.

En grandes heridas, la reparación ocurre fundamentalmente como resultado de un aumento de tamaño coordinado de las células adyacentes a la herida y unas pocas filas en el borde de la herida. Tras una lesión endotelial, las células adyacentes primero aumentan su tamaño y se alargan hacia la zona dañada, para posteriormente cambiar su posición y cubrirla. Sin perder contacto con las células vecinas, esas células alargadas se contraen y tiran de las células adyacentes hacia la herida<sup>200</sup>. Esta forma de reparación se ha denominado extensión en monocapa<sup>201</sup>. Con todo, la migración celular también contribuye a la reparación de largas heridas<sup>202</sup>.

La ausencia de una respuesta proliferativa robusta a la pérdida celular hace del endotelio un tejido frágil. Si ocurre una pérdida celular excesiva, el endotelio puede no actuar de forma efectiva como barrera al flujo de líquido, siendo incapaz de prevenir la hidratación del estroma corneal<sup>168</sup>, porque la bomba endotelial no es capaz de compensar la pérdida de la función de barrera, a pesar de existir un aumento de las bombas iónicas en aquellas células presentes en córneas descompensadas<sup>203</sup>.

6.2. ENDOTELIO CORNEAL Y CIRUGÍA DE CATARATAS

Como ya hemos referido, la cirugía de cataratas, al igual que el resto de intervenciones quirúrgicas que incluyen maniobras sobre el segmento anterior del ojo, lleva implícito daño endotelial con disminución de su densidad celular. El número de células que se perderá es directamente proporcional al grado de estabilidad endotelial previo y a las manipulaciones intraoperatorias (Tabla 5).

Tabla 5. Factores que influyen en el daño endotelial asociado a la cirugía de cataratas.

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| I. PATOLOGÍA CORNEAL PREEXISTENTE | Cirugía previa<br>Uveítis<br>Distrofia endotelial<br>Baja densidad celular inexplicada   |
| 2. FACTORES INTRAOPERATORIOS      | Contacto endotelial con instrumentos, cristalino y LIO<br>Efectos nocivos ultrasonidos<br>Turbulencias líquidos de irrigación<br>Aire intracamerular |
| 3. FACTORES POSTOPERATORIOS       | Adherencias vitreocorneales<br>Inflamación persistente<br>Elevación PIO<br>Contacto LIO-endotelio  |

Si la pérdida celular es importante, o se parte de un bajo recuento endotelial, puede desarrollarse una queratopatía bullosa, aunque debido a la migración y reagrupamiento celular endotelial su instauración no suele ser brusca, sino insidiosa y diferida en el tiempo<sup>164</sup>.

Las técnicas iniciales de cirugía de cataratas arrojaban porcentajes de pérdidas celulares muy elevados, incluso mayores del 70%, pues no se hacía ningún esfuerzo para evitar el contacto endotelial<sup>204</sup>. Con la llegada de la facoemulsificación del cristalino, los primeros casos realizados se asociaron a una elevada incidencia de complicaciones con gran daño endotelial, desaconsejándose incluso el procedimiento en ojos con densidades menores de 2000 células/mm<sup>2</sup>. El desarrollo de la técnica y el instrumental, unido al aumento de experiencia quirúrgica ha hecho que la moderna facoemulsificación suponga cifras de descenso endotelial en torno al 7-12%<sup>205</sup>, aunque se aceptan como normales cifras de hasta el 20%. Se ha encontrado relación directa entre el porcentaje de pérdida de células endoteliales y la edad, la dureza del cristalino, el tiempo de ultrasonidos o la presencia de complicaciones como la rotura de la capsula posterior con vitreorragia<sup>206</sup>, mientras que existe relación inversa con la profundidad de la cámara anterior<sup>207</sup>.

El daño endotelial asociado a la facoemulsificación se deriva de varios factores. En primer lugar, del trauma intraoperatorio directo. Pero también se ha relacionado con las ondas de choque procedentes del facoemulsificador, los líquidos de infusión, las pequeñas burbujas de aire liberadas por la cavitación<sup>208</sup>, el contacto con material cristalino<sup>209</sup>, la propia implantación de la LIO<sup>210</sup> o la liberación de radicales libres<sup>211</sup>.

Aunque algunos autores defienden que el trauma quirúrgico ocasionado produce una pérdida celular continuada superior a la relacionada con la edad<sup>190</sup>, la mayoría han encontrado descensos de densidad celular que se estabilizan a los tres-seis meses de la cirugía, registrándose posteriormente la pérdida celular asociada a la edad<sup>212</sup>; si bien todos los estudios a largo plazo evalúan resultados tras cirugía extracapsular, no tras facoemulsificación.

### 6.3 ENDOTELIO CORNEAL Y GLAUCOMA

Diversos trabajos han evaluado el estado del endotelio corneal en pacientes con glaucoma, con resultados contradictorios en muchos casos. No es así en lo referente al glaucoma de ángulo cerrado. Se ha descrito una pérdida significativa en la densidad de células endoteliales en pacientes con un ataque agudo de glaucoma<sup>213</sup>, siendo mayor el descenso cuanto más se prolongue el ataque<sup>214</sup>. También se ha hallado un descenso significativo en pacientes con GPAC<sup>214,215</sup>.

En cuanto al GPAA, se ha encontrado menor recuento endotelial frente a pacientes normales en varios artículos, cifrando la diferencia entre un 12,96%<sup>216</sup> y un 15,85%<sup>217</sup>. Otro estudio, por el contrario, no encuentra diferencias significativas en el recuento endotelial entre pacientes con GPAA, HTO (en tratamiento y sin tratamiento) y controles<sup>218</sup>.

Se ha descrito pérdida celular endotelial en comparación con controles en pacientes con pseudoexfoliación en varios artículos<sup>215,219,220</sup>. No así en el síndrome de dispersión pigmentaria o en el glaucoma pigmentario, en los que no se han encontrado diferencias en recuento endotelial respecto a pacientes normales<sup>221,222</sup>.

Un estudio prospectivo a largo plazo (casi seis años) en pacientes incluidos en el OHTS no halló diferencias en el recuento celular endotelial entre pacientes que recibían tratamiento tópico y los que no lo recibían, concluyendo que la medicación tópica empleada en el glaucoma no provoca alteraciones endoteliales<sup>223</sup>. Otros estudios han encontrado resultados similares<sup>224</sup>, lo que puede permitir concluir que el uso de colirios para el glaucoma no asocia descenso en la densidad celular endotelial. Con todo, algunos estudios que analizan el endotelio para comparar la seguridad de



fármacos tópicos no refieren diferencias entre ellos, pero encuentran descensos en el recuento endotelial al año de tratamiento en torno al 4%<sup>225</sup>, que difieren de la pérdida anual normal, estimada en torno al 0,6%. Con todo, ese artículo es usado como ejemplo de la seguridad de estos fármacos en algunos artículos<sup>223</sup>, posiblemente de forma poco apropiada.

Las cirugías empleadas para el control tensional en el glaucoma suponen, como cualquier cirugía del segmento anterior, un traumatismo al endotelio, con la consiguiente pérdida de células endoteliales. Pero existen diferencias significativas en el daño endotelial según la cirugía realizada.

Dos son las cirugías filtrantes más empleadas hoy en día en el tratamiento del glaucoma: la trabeculectomía y la EPNP. La trabeculectomía supone una pérdida de células endoteliales en torno al 6%-7%<sup>226</sup> a los tres meses de la cirugía y cercano al 10% al año<sup>227</sup>. El empleo de antimetabolitos supone una pérdida anual similar<sup>228</sup>, aun cuando estudios comparativos encuentran mayor pérdida celular con el uso de MMC<sup>229</sup>. No se han encontrado diferencias en cuanto al daño endotelial entre los dos antimetabolitos más empleados (MMC y 5-FU)<sup>230</sup>. Se ha publicado menor pérdida de células endoteliales en la EPNP que en la trabeculectomía<sup>231</sup>, aunque son escasos los artículos que evalúan la pérdida endotelial tras EPNP. Con todo, debemos recordar que puede aparecer un desprendimiento de la membrana de Descemet tras una EPNP, lo que puede suponer una pérdida permanente de visión<sup>232</sup>.

Asociar trabeculectomía con cirugía de cataratas supone, como era de esperar, mayor daño endotelial que realizar la cirugía filtrante de forma aislada<sup>233</sup>. En cuanto a la tendencia de realizar la cirugía combinada a través de dos incisiones, que ya dijimos no parece mejorar los resultados tensionales, supone mayor pérdida endotelial<sup>234</sup>, por lo que no parece existir evidencia hoy en día que permita defender tal abordaje en la cirugía combinada.

41

El uso de implantes valvulados en el tratamiento quirúrgico del glaucoma ha aumentado exponencialmente en los últimos años, a consecuencia del aumento de la experiencia en su uso y de la evidencia de una mejor eficacia de la percibida en un primer momento<sup>235</sup>. La principal complicación asociada al empleo de estos dispositivos de drenaje es el daño endotelial, con posible descompensación corneal<sup>236</sup>. Se ha determinado una pérdida endotelial al año del 15,3%, que aumenta al 18,6% a los dos años, con el uso de la válvula de Ahmed<sup>237</sup>. Debemos esperar pérdidas similares con otros diseños (Baerveldt, Molteno...), lo que limita el uso de estos implantes en pacientes con córneas con bajo recuento celular. Implantar el tubo valvular en la cámara posterior puede reducir la probabilidad de daño endotelial<sup>238</sup>.

No se han realizado estudios que analicen el daño endotelial asociado a cirugías angulares muy en boga hoy en día, como el Trabectome, la viscocanalostomía o el implante trabecular Glaukos®.





## OBJETIVOS

---



Los objetivos de esta tesis son tres:

- **1°** Evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto del implante trabecular Glaukos® iStent GTS-100 asociado a cirugía de catarata.
- **2°** Evaluar la efectividad y seguridad a medio plazo en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular del implante trabecular Glaukos® iStent GTS-100 asociado a cirugía de catarata vs. cirugía de catarata aislada.
- **3°** Evaluar la efectividad y seguridad a corto plazo en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular del nuevo implante trabecular Glaukos® iStent GTS-400 asociado a cirugía de catarata.



## **SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS**



## SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

### ■ 1. ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-100 EN CIRUGÍA COMBINADA DE CATARATA Y GLAUCOMA SOBRE PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO

#### 1.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, no aleatorizado, no enmascarado, unicéntrico de evaluación clínica, cuya finalidad es evaluar la seguridad y efectividad de la válvula de derivación trabecular Glaukos® GTS-100 y su incidencia en reducir la PIO en personas con glaucoma de ángulo abierto que requieren además cirugía de catarata e implante de lente intraocular.

La muestra incluida esta formada por 19 pacientes (19 ojos) con catarata quirúrgica y glaucoma que fueron intervenidos de catarata mediante facoemulsificación, inserción de LIO e implante de un iStent trabecular Glaukos® GTS-100 en el mismo acto quirúrgico.

#### 1.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los pacientes del estudio I pertenecían a la Unidad de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital (Anexo I) y todos los participantes firmaron un consentimiento informado en el que se detallaban los objetivos del trabajo y las pruebas que se incluían el protocolo de exploración. Del mismo modo, los pacientes eran informados de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de exponer motivo alguno y sin que ello supusiera un menoscabo en la atención médica que recibía.

49

Los sujetos fueron seleccionados consecutivamente y de forma prospectiva entre los pacientes que acudieron a la consulta de la Unidad de Glaucoma de dicho hospital entre Enero y Abril de 2004.

Cada sujeto debía cumplir unos criterios de inclusión para ser seleccionado para el estudio I:

- Edad mayor de 18 años.
- Firma en el consentimiento informado.
- Diagnóstico de catarata que requiere facoemulsificación e implante de lente intraocular.
- Diagnóstico de glaucoma leve-moderado (glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pigmentario o glaucoma pseudoexfoliativo).
- Empleo de al menos un colirio antiglaucomatoso.
- PIO con tratamiento mayor o igual a 18 mmHg y menor de 30 mmHg (en dos visitas consecutivas).
- Visión adecuada del espolón escleral por gonioscopia.
- AV corregida mayor o igual a 0,1.
- Seguimiento mínimo de tres años (36 meses).



Tabla 6. Criterios de exclusión del estudio I.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Edad menor de 18 años.</li><li>- Diagnóstico de glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito, infantil o juvenil.</li><li>- Diagnóstico de glaucoma secundario (glaucoma neovascular, uveítico, glaucoma por recesión angular, etc.).</li><li>- Diagnóstico de glaucoma avanzada que amenaza la fijación.</li><li>- Intervenciones antiglaucomatosas previas (por ejemplo, trabeculectomía, viscocanalostomía, trabeculoplastia, implante de drenaje, implante de colágeno, procedimiento ciclodestructivo, etc.).</li><li>- Antecedentes quirúrgicos oculares, incluyendo cirugía de cataratas y cirugía refractiva.</li><li>- Córnea con opacidad corneal que impida la visión gonioscópica del ángulo en la región nasal.</li><li>- Pacientes con sinequia periférica anterior en el lugar donde se colocaría el implante.</li><li>- Trastornos de la superficie ocular:</li><li>- Trauma ocular previo.</li><li>- Presión venosa episcleral elevada debido a historia de orbitopatía tiroidea, fístula carótida-cavernosa, tumores orbitarios o enfermedad congestiva orbitaria.</li><li>- Diagnóstico de tumor retrobulbar.</li><li>- Existencia de enfermedad ocular tiroidea.</li><li>- Diagnóstico de Síndrome de Sturge-Weber.</li><li>- Enfermedad inflamatoria crónica.</li><li>- Mujeres en edad fértil que no utilicen procedimientos anticonceptivos seguros.</li><li>- Alergia o hipersensibilidad conocida a la fluoresceína.</li><li>- Reclutamiento actual para un estudio con un fármaco o dispositivo en fase de investigación o participación en uno de estos estudios durante los 90 días previos al inicio del estudio.</li><li>- Existencia de otras enfermedades sistémicas que contraindiquen la cirugía o la anestesia empleada (local-tópica).</li><li>- No cumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.</li></ul> |
|---|

I.3. CALENDARIO DE VISITAS

Para el correcto desarrollo del estudio I se estableció un riguroso protocolo de anamnesis y exploración clínica. La tabla 7 incluye el organigrama cronológico de las actividades realizadas durante el período de seguimiento.

Tabla 7. Calendario de visitas del estudio I.

|                  | Preoperatorio | 24 h | 1 sem | 1m | 3m | 12m |
|------------------|---------------|------|-------|----|----|-----|
| Historia clínica | ●             |      |       |    |    |     |
| Examen con LH    | ●             | ●    | ●     | ●  | ●  | ●   |
| PIO              | ●             | ●    | ●     | ●  | ●  | ●   |
| Fondo de ojo     | ●             |      |       | ●  |    | ●   |
| Gonioscopia      | ●             |      | ●     | ●  | ●  | ●   |

|               | 2 años | 3 años | 4 años | 5 años |
|---------------|--------|--------|--------|--------|
| Examen con LH | ●      | ●      | ●      | ●      |
| PIO           | ●      | ●      | ●      | ●      |
| Fondo de ojo  | ●      | ●      | ●      | ●      |
| Gonioscopia   | ●      | ●      | ●      | ●      |

## ■ 2. ESTUDIO II: ESTUDIO DE LA MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-100 EN COMBINACIÓN CON CIRUGÍA DE CATARATA VS CIRUGÍA DE CATARATA AISLADA EN PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO O HIPERTENSIÓN OCULAR

### 2.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo de evaluación clínica, aleatorizado, comparativo, controlado concurrentemente, no enmascarado y unicéntrico. La finalidad del estudio II es evaluar la seguridad y efectividad de la válvula de derivación trabecular Glaukos® GTS-100, así como su capacidad de reducir la PIO en personas con glaucoma de ángulo abierto o HTO que requieren además cirugía de catarata e implante de lente intraocular, comparando dicho efecto con el producido por la propia cirugía de catarata.

La muestra incluida esta formada por 26 pacientes (26 ojos) con catarata quirúrgica y glaucoma o HTO. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión fueron distribuidos de forma aleatoria (conforme un programa informático de aleatorización) en dos grupos:

- **Grupo 1:** Cirugía combinada de catarata e implante de dos stent trabecular Glaukos® GTS-100 en el mismo acto quirúrgico (COMBINADA).
- **Grupo 2:** Cirugía de catarata aislada (CATARATA).

Tras la toma de la PIO basal, se realizó el lavado de la medicación antiglaucomatosa en los pacientes incluidos en el estudio II que la empleaban. Para ello se cumplió el periodo de lavado que se indica en la Tabla 8.

Tabla 8. Período de lavado de medicación antiglaucomatosa.

#### PERÍODO DE LAVADO DE MEDICACIÓN ANTIGLAUCOMATOSA

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| <b>β-bloqueantes</b>   | 4 semanas |
| <b>α-agonistas</b>     | 2 semanas |
| <b>IAC</b>             | 1 semanas |
| <b>Prostaglandinas</b> | 4 semanas |

## 2.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los pacientes del estudio II pertenecían a la Unidad de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital (Anexo 2) y todos los participantes firmaron un consentimiento informado en el que se detallaban los objetivos del trabajo y las pruebas que se incluían el protocolo de exploración. Del mismo modo, los pacientes eran informados de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de exponer motivo alguno y sin que ello supusiera un menoscabo en la atención médica que recibía.

Los sujetos fueron seleccionados de forma prospectiva entre los pacientes que acudieron a la consulta de la Unidad de Glaucoma de dicho hospital entre Enero y Junio de 2006.

Cada sujeto debía cumplir unos criterios de inclusión para ser seleccionado para el estudio II:

- Edad mayor de 18 años.
- Firma en el consentimiento informado.
- Diagnóstico de catarata que requiere facoemulsificación e implante de lente intraocular.
- Diagnóstico de glaucoma (glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pigmentario o glaucoma pseudoexfoliativo) o HTO.
- Empleo de un máximo de dos colirios antiglaucomatosos.
- PIO con tratamiento mayor o igual a 14 mmHg y menor o igual a 30 mmHg (en dos visitas consecutivas).
- PIO tras retirar el tratamiento antiglaucomatoso entre 22 y 35 mmHg (o sin retirar en caso de ausencia de tratamiento previo).
- Visión adecuada del espolón escleral por gonioscopía.
- AV corregida mayor o igual a 20/200.
- Ametrópía menor de +/- 6 D, astigmatismo menor de 2 D.
- Disponibilidad para acudir a las visitas durante al menos 24 meses.

Tabla 9. Criterios de exclusión del estudio II.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Edad menor de 18 años.</li><li>- Seguimiento inferior a 36 meses</li><li>- Diagnóstico de glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito, infantil o juvenil.</li><li>- Diagnóstico de glaucoma secundario (glaucoma neovascular, uveítico, glaucoma por recesión angular, etc.).</li><li>- Diagnóstico de glaucoma avanzada que amenaza la fijación.</li><li>- Intervenciones antiglaucomatosas previas (por ejemplo, trabeculectomía, viscocanalostomía, trabeculoplastia, implante de drenaje, implante de colágeno, procedimiento ciclodestructivo, etc.).</li><li>- Antecedentes quirúrgicos oculares, incluyendo cirugía de cataratas y cirugía refractiva.</li><li>- Córnea con opacidad corneal que impida la visión gonioscópica del ángulo en la región nasal.</li><li>- Pacientes con sinequia periférica anterior en el lugar donde se colocaría el implante.</li><li>- Trastornos de la superficie ocular:</li><li>- Trauma ocular previo.</li><li>- Presión venosa episcleral elevada debido a historia de orbitopatía tiroidea, fístula carótida-cavernosa, tumores orbitarios o enfermedad congestiva orbitaria.</li><li>- Diagnóstico de tumor retrobulbar.</li><li>- Existencia de enfermedad ocular tiroidea.</li><li>- Diagnóstico de Síndrome de Sturge-Weber.</li><li>- Enfermedad inflamatoria crónica.</li><li>- Mujeres en edad fértil que no utilicen procedimientos anticonceptivos seguros.</li><li>- Alergia o hipersensibilidad conocida a la fluoresceína.</li><li>- Reclutamiento actual para un estudio con un fármaco o dispositivo en fase de investigación o participación en uno de estos estudios durante los 90 días previos al inicio del estudio.</li><li>- Existencia de otras enfermedades sistémicas que contraindiquen la cirugía o la anestesia empleada (local-tópica).</li><li>- No cumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.</li></ul> |
|---|

### 2.3. CALENDARIO DE VISITAS

Para el correcto desarrollo del estudio II se estableció un riguroso protocolo de anamnesis y exploración clínica. La tabla 10 incluye el organigrama cronológico de las actividades realizadas durante el periodo de seguimiento.

Tabla 10. Calendario de visitas del estudio II.

|                  | Preoperatorio | 24 h | 5-10 d | 1m | 3m | 6m | 12m | 2 años | 3 años |
|------------------|---------------|------|--------|----|----|----|-----|--------|--------|
| Historia clínica | ●             |      |        |    |    |    |     |        |        |
| Examen con LH    | ●             | ●    | ●      | ●  | ●  | ●  | ●   | ●      | ●      |
| PIO              | ●             | ●    | ●      | ●  | ●  | ●  | ●   | ●      | ●      |
| Fondo de ojo     | ●             |      |        | ●  |    | ●  | ●   | ●      | ●      |
| Gonioscopia*     | ●             |      | ●      | ●  | ●  | ●  | ●   | ●      | ●      |
| Paquimetría      | ●             |      |        |    |    |    |     |        |        |
| Longitud axial   | ●             |      |        |    |    |    |     |        |        |

\* En postoperatorio, solo en grupo COMBINADA.

### ■ 3. ESTUDIO III: ESTUDIO DE LA NUEVA MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-400 EN CIRUGÍA COMBINADA DE CATARATA Y GLAUCOMA SOBRE PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO O HIPERTENSIÓN OCULAR

#### 3.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, no aleatorizado, no enmascarado, unicéntrico de evaluación clínica, cuya finalidad es evaluar la seguridad y efectividad de la nueva válvula de derivación trabecular Glaukos® GTS-400 y su incidencia en reducir la PIO en personas con glaucoma de ángulo abierto o HTO que requieren además cirugía de catarata e implante de lente intraocular.

La muestra incluida esta formada por 20 pacientes (20 ojos) con catarata quirúrgica y glaucoma o HTO que fueron intervenidos de cataratas mediante facoemulsificación, inserción de LIO e implante de dos iStent trabecular Glaukos® GTS-400 en el mismo acto quirúrgico.

Tras la toma de la PIO basal, se realizó el lavado de la medicación antiglaucomatosa en los pacientes incluidos en el estudio que la empleaban. Para ello se cumplió el período de lavado que se indica en la Tabla 8.

### 3.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los pacientes del estudio III pertenecían a la Unidad de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos.

El estudio III fue aprobado por el Comité Ético del Hospital (Anexo 3) y todos los participantes firmaron un consentimiento informado en el que se detallaban los objetivos del trabajo y las pruebas que se incluían el protocolo de exploración. Del mismo modo, los pacientes eran informados de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de exponer motivo alguno y sin que ello supusiera un menoscabo en la atención médica que recibía.

Los sujetos fueron seleccionados consecutivamente y de forma prospectiva entre los pacientes que acudieron a la consulta de la Unidad de Glaucoma de dicho hospital entre Julio de 2008 y Enero de 2010.

Cada sujeto debía cumplir unos criterios de inclusión para ser seleccionado para el estudio III:

- Edad mayor de 18 años.
- Firma en el consentimiento informado.
- Diagnóstico de catarata que requiere facoemulsificación e implante de lente intraocular.
- Diagnóstico de glaucoma leve-moderado (glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma pigmentario o glaucoma pseudoexfoliativo) o HTO.
- PIO con tratamiento mayor o igual a 14 mmHg y menor de 30 mmHg (en dos visitas consecutivas).
- En caso de no tener tratamiento, PIO igual o superior a 22 mmHg e inferior a 30 mmHg (en dos visitas consecutivas).
- PIO tras lavado del tratamiento (de existir) comprendida entre 22 y 35 mmHg.
- Visión adecuada del espolón escleral por gonioscopía.
- AV corregida mayor de 20/200.
- Ametrópía menor de +/- 6D en esfera y con cilindro menor de 2D.
- Seguimiento mínimo de un año (12 meses).



Tabla II. Criterios de exclusión del estudio III.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

|   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Edad menor de 18 años.</li><li>- Diagnóstico de glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito, infantil o juvenil.</li><li>- Diagnóstico de glaucoma secundario (glaucoma neovascular; uveítico, glaucoma por recesión angular, etc.).</li><li>- Diagnóstico de glaucoma avanzada que amenaza la fijación.</li><li>- Intervenciones antiglaucomatosas previas (por ejemplo, trabeculectomía, viscocanalostomía, trabeculoplastia, implante de drenaje, implante de colágeno, procedimiento ciclodestructivo, etc.).</li><li>- Antecedentes quirúrgicos oculares, incluyendo cirugía de cataratas y cirugía refractiva.</li><li>- Córnea con opacidad corneal que impida la visión gonioscópica del ángulo en la región nasal.</li><li>- Pacientes con sinequia periférica anterior en el lugar donde se colocaría el implante.</li><li>- Trastornos de la superficie ocular:</li><li>- Trauma ocular previo.</li><li>- Presión venosa episcleral elevada debido a historia de orbitopatía tiroidea, fístula carótida-cavernosa, tumores orbitarios o enfermedad congestiva orbitaria.</li><li>- Diagnóstico de tumor retrobulbar:</li><li>- Existencia de enfermedad ocular tiroidea.</li><li>- Diagnóstico de Síndrome de Sturge-Weber:</li><li>- Enfermedad inflamatoria crónica.</li><li>- Mujeres en edad fértil que no utilicen procedimientos anticonceptivos seguros.</li><li>- Alergia o hipersensibilidad conocida a la fluoresceína.</li><li>- Reclutamiento actual para un estudio con un fármaco o dispositivo en fase de investigación o participación en uno de estos estudios durante los 90 días previos al inicio del estudio.</li><li>- Existencia de otras enfermedades sistémicas que contraindiquen la cirugía o la anestesia empleada (local-tópica).</li><li>- No cumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.</li></ul> |
|---|

3.3. CALENDARIO DE VISITAS

Para el correcto desarrollo del estudio III se estableció un riguroso protocolo de anamnesis y exploración clínica. La tabla 12 incluye el organigrama cronológico de las actividades realizadas durante el periodo de seguimiento.

Tabla 12. Calendario de visitas del estudio III.

|                          | Preoperatorio | 24 h | I sem | I m | 3m | 6m | I2m |
|--------------------------|---------------|------|-------|-----|----|----|-----|
| Historia clínica         | ●             |      |       |     |    |    |     |
| Examen con LH            | ●             | ●    | ●     | ●   | ●  | ●  | ●   |
| Biometría-Paquimetría    | ●             |      |       |     |    |    |     |
| PIO                      | ●             | ●    | ●     | ●   | ●  | ●  | ●   |
| Fondo de ojo             | ●             |      |       | ●   |    | ●  | ●   |
| Gonioscopia              | ●             |      | ●     | ●   | ●  | ●  | ●   |
| Biomicroscopía especular | ●             |      |       | ●   |    | ●  | ●   |
| Pentacam                 | ●             |      |       |     |    |    |     |

#### ■ 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

A todos los participantes en los tres estudios se les solicitó permiso para ser incluido en el estudio mediante un consentimiento informado (Anexos 4, 5 y 6). Previamente, una hoja de Información (Anexos 7, 8 y 9) era entregada al paciente y explicada por un facultativo. La hoja de información incluía una descripción de la patología del paciente y las alternativas terapéuticas en su caso así como una explicación sobre los objetivos del estudio. También se especificaban los beneficios esperados derivados de la intervención quirúrgica al igual que los posibles riesgos y consecuencias de la misma. Asimismo se incluía una descripción de las pruebas complementarias a las que iban a ser sometidos.

Una vez había sido el paciente informado de todos los aspectos del estudio, se le daba la posibilidad de confirmar su participación en el estudio por escrito rellenando el formulario de Consentimiento Informado. Después de firmado dicho documento, se consideraba al sujeto incluido en el estudio.

Se comunicaba a los participantes la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento y sin necesidad de justificación, sin perjuicio de la atención médica que el sujeto recibía.

Todos los documentos (Consentimiento Informado y Hoja de Información) fueron aprobados previamente por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos.

En el diseño y realización de ambos estudios se cumplieron todos los principios éticos incluidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki, en relación a la investigación médica en seres humanos.

60

Se consideró la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial, que vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud del paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica.

En todo momento los estudios se sometieron a normas éticas que garantizaban el respeto a todos los seres humanos y la protección de su salud y sus derechos individuales; conociendo los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos.

## ■ 5. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

El protocolo exploratorio realizado a los sujetos incluidos en los tres estudios, siguiendo el calendario ya expuesto, constaba de:

### 5.1. HISTORIA CLÍNICA

Se realizó una minuciosa historia clínica en la visita previa a la cirugía:

- Datos epidemiológicos: edad, sexo, raza.
- Se interrogó al paciente respecto a sus antecedentes personales oftalmológicos (cirugías, tratamientos previos, traumatismos, uveítis, etc.) con el fin de descartar la presencia de cualquier criterio de exclusión del estudio. Del mismo modo se investigó la presencia de patologías sistémicas que pudieran influir en la exploración oftalmológica, como hipertensión arterial, diabetes mellitus (concretando tipo, tiempo de evolución y tratamiento), enfermedades cardiovasculares, respiratorias, etc., así como tratamientos generales actuales y previos.

### 5.2. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

La exploración oftalmológica realizada a los sujetos incluidos comprendía:

#### 5.2.1. DETERMINACIÓN DE AGUDEZA VISUAL MEJOR CORREGIDA PARA VISIÓN LEJANA

La determinación de la AV se realizó con el optotipo TAKAGI (optotipo TAKAGI modelo MT356, Takagi Seiko, Japón) y proyección de optotipos E de Snellen.

El examen siempre se realizaba en la misma habitación y con condiciones lumínicas similares.

#### 5.2.2. EXAMEN CON LÁMPARA DE HENDIDURA (HAAG-STREIT 900, BERN, SUIZA)

En la exploración preoperatoria se objetivó el estado del ojo, así como la existencia de alguno de los criterios de exclusión definidos para este estudio. En el postoperatorio se determinó el estado de la córnea, el grado, de existir, de inflamación intraocular, la existencia de alguna complicación postquirúrgica y la correcta situación de la lente intraocular.



Figura 16. Lámpara de hendidura Haag-Streit 900.

### 5.2.3. DETERMINACIÓN DE LA PIO

La toma de PIO se realizó mediante tonometría de aplanación (tonómetro de mano Perkins tipo MK2, Clement Clarke International, Essex, Inglaterra), tras instilación de fluoresceína sódica 2.5 mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa (Fluotest colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España).

Se realizaron dos medidas, empleándose la media de ambas si la diferencia era menor de 2 mmHg. En caso contrario, se realizaba una tercera toma de presión y era el valor de la mediana el anotado.

### 5.2.4. FONDO DE OJO

Con oftalmoscopia indirecta con lente de +90 D (Volk SF. Ocular Instruments Bellevue, Wa. USA), previa dilatación de la pupila con colirio de tropicamida, en concentración de 10 mg/ml (Tropicamida colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España), prestando especial atención a la morfología de la papila (excavación, relación excavación-papila, anillo neuroretiniano, etc.) y la mácula.

### 5.2.5. GONIOSCOPIA

La gonioscopia se realizó con lente de tres espejos (Volk three mirror ANF. Ocular Instruments Bellevue, Wa. USA) utilizando Methocel al 2% (Laboratorios Ciba Vision Faure, F—07104 Annonay, France) y tras instilación de clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa (Anestésico Doble colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España).

En el preoperatorio se aseguraba la correcta visualización del espolón escleral, señal de una correcta amplitud del ángulo camerular, requisito imprescindible para la implantación del stent y criterio de inclusión en el estudio.

En el postoperatorio no se realizó de rutina en el grupo CATARATA del segundo estudio. En el segundo y tercer estudio se clasificó a los pacientes en tres grupos:

- **Grupo 1.** Sólo se visualiza un implante trabecular Glaukos®.
- **Grupo 2.** Se visualizan dos implantes trabeculares, pero uno de ellos está profundo.
- **Grupo 3.** Se visualizan los dos implantes trabeculares, a buena profundidad en el trabeculum.

### 5.2.6. PAQUIMETRÍA

Se empleó el paquímetro ultrasónico (Ultrasound Pachymetric Analyzer Modelo P55, Paradigm Medical Industries, Inc, USA).

El GCC era medido en cinco ocasiones, registrando el valor promedio.



Figura 17. Paquímetro ultrasónico P55.

### 5.2.7. BIOMETRÍA (OCUSCAN, ALCON LABS, USA)

Se determinó la LA mediante biometría ultrasónica de contacto, para corregir la magnificación ocular. Esta medida era también necesaria para el cálculo de la lente intraocular, para el que se empleó la fórmula SRK-T<sup>239</sup>.

### 5.2.8. BIOMICROSCOPIA ESPECULAR

Se empleó el microscopio especular SP-2000P (Topcon Medical Systems Inc, Japan), acoplado al sistema de análisis de imagen IMAGEnet para Windows.

El microscopio especular SP-2000P captura la imagen de las células del endotelio corneal de manera no invasiva, sin contacto con el ojo. Así, no existe riesgo de transmisión de infecciones mientras que, al favorecer la cooperación del paciente, se reduce el tiempo de exploración. El microscopio presenta una luz de fijación al paciente y realiza la captura de manera automática, existiendo también un modo manual para aquellas ocasiones en que la transparencia de la córnea o el estado endotelial no permite la captura automática. La distancia de captura es de 25 mm.

La imagen del endotelio capturada por el microscopio especular tiene un área de 0.2 mm x 0.5 mm y es enviada al programa IMAGEnet para Windows, que permite el archivo y análisis de la imagen.

Una vez seleccionada la imagen a analizar, debemos delimitar un área de células sobre la que realizaremos el conteo de células endoteliales. El programa IMAGEnet dispone de un sistema de conteo celular automático, que reconoce las células como el espacio comprendido entre unas líneas rectas que define como las paredes de las mismas. Ese sistema no es perfecto, y suele sobreestimar el conteo e infraestimar el tamaño celular<sup>240,241</sup>. Por ello, se corrigió el conteo con las herramientas de modificación de la imagen que incluye el programa de análisis, delimitando correctamente las células. Se obtiene así el parámetro a evaluar, que en este caso es una densidad corneal endotelial central, que se expresa como células/mm<sup>2</sup> y se calcula mediante el conteo de células en un área de dimensiones conocidas. Sólo se cuentan las células cuyos bordes están completamente incluidos dentro del área tratada.

La corrección del conteo celular automático se realizó por el mismo explorador.



Figura 18. Microscopio especular Topcon SP-2000P.

### 5.2.9. EXPLORACIÓN CON OCULUS PENTACAM (OCULUS, WETZLAR, ALEMANIA)

A los pacientes del estudio III se les realizó una exploración preoperatoria con el Oculus Pentacam, con el fin de determinar la influencia de diversos parámetros corneales y de cámara anterior en el éxito de la cirugía.

## ■ 6. MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-100

### 6.1. MATERIALES

El micro-bypass trabecular Glaukos® GTS-100 está fabricado en titanio y recubierto por una capa de heparina (Duraflo® powder).

### 6.2. FORMA. DIMENSIONES

El implante trabecular Glaukos® GTS-100 tiene forma de L y unas dimensiones aproximadas de 1,0 mm de longitud y 0,5 mm de anchura. Su diámetro externo es de 180 micras, diseñado para encajar en la luz del canal de Schlemm (que tiene un diámetro medio de 276 micras en ojos normales y de 261 micras en ojos de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto<sup>242</sup>). La porción más larga de la L es la que se introduce en el canal de Schlemm, y está unida a la porción corta, que a modo de periscopio, esta diseñada para atravesar la malla trabecular y conectar con el segmento anterior. La porción alargada, la del canal, es curva y se dispone con la cara convexa contra la pared interna del canal, lo que evita el contacto con la pared externa del canal y los orificios de los canales colectores que penetran por dicha pared externa. La porción distal de esta porción está biselada y afilada para facilitar la penetración en el tejido de la malla trabecular. En la superficie externa presenta tres resaltes que impiden el movimiento del implante una vez insertado. El peso del implante es de aproximadamente 0,1 mg.

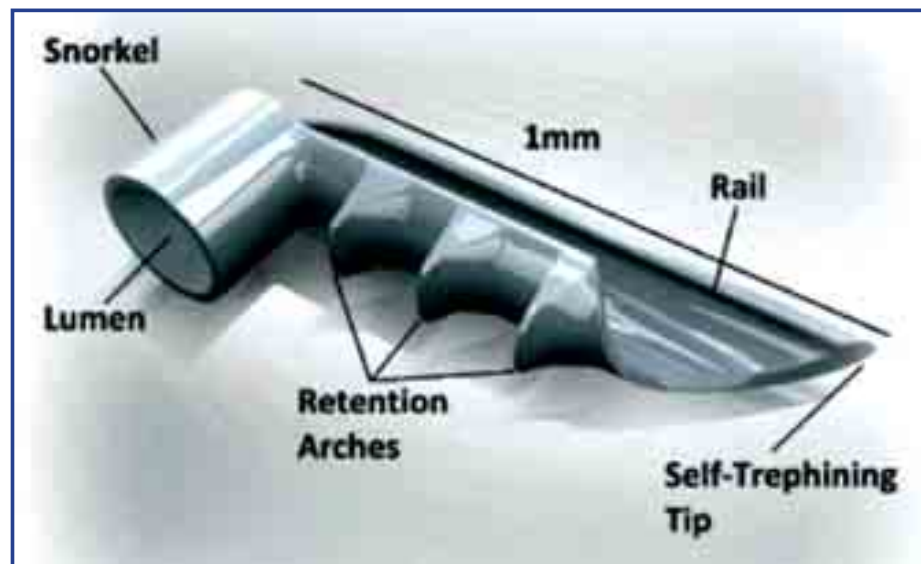


Figura 19. iStent Glaukos® GTS-100 (Cortesía de Glaukos® Corporation).

El implante trabecular Glaukos® GTS-100 se presenta precargado en un dispositivo de inserción desechable, de 26 gauge, que permite también el recargado si se produce una liberación prematura del implante. Existen dos tipos de implantes, para el ojo derecho e izquierdo. La diferencia estriba en la orientación del bisel, diseñado para facilitar la penetración del implante en la malla trabecular.



**Figura 20.** Aplicador de Glaukos® GTS-100 (cortesía Glaukos® Corporation).



## ■ 7. MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-400

### 7.1. MATERIALES

El micro-bypass trabecular Glaukos® GTS-400 está fabricado en titanio y recubierto por una capa de heparina (Duraflo® powder).

### 7.2. FORMA. DIMENSIONES

El implante trabecular Glaukos® GTS-400 tiene forma de “chincheta” y unas dimensiones aproximadas de 0,4 mm de longitud y 0,3 mm de anchura, con un diámetro interno del lumen de 80µm. El engrosamiento en su “cabeza” está diseñado para mantener dilatado el canal de Schlemm e impedir su colapso (Figura 21).



Figura 21. iStent Glaukos® GTS-400  
(Cortesía de Glaukos® Corporation).

El aplicador es muy similar al empleado por el Glaukos® GTS-100 (Figura 22).



Figura 22. Aplicador de Glaukos® GTS-400 (cortesía Glaukos® Corporation).

## ■ 8.TÉCNICA QUIRURGICA

La técnica quirúrgica empleada fue la misma en el estudio I y II, exceptuando la inserción de uno o dos implantes de derivación trabecular Glaukos® GTS-100 según el estudio. Los pacientes incluidos en el grupo CATARATA del estudio II solo fueron intervenidos de catarata mediante facoemulsificación e implante de LIO, sin inserción de ningún implante de derivación trabecular Glaukos®.

Los pacientes del estudio III recibieron el implante del nuevo Glaukos® GTS-400, cuya técnica de inserción difiere ligeramente de la técnica de implantación del GTS-100.

### 8.1. PREPARACIÓN PARA LA CIRUGÍA

Se instruyó a los pacientes en el empleo de toallitas de higiene palpebral los 3-5 días antes de la cirugía, no empleándose tratamiento tópico antibiótico profiláctico.

### 8.2. CIRUGÍA

Las cirugías se realizaron con anestesia tópica (oxibuprocaina 0.40% y tetracaina 0.10%, Anestésico Doble, Alcon Cusi, Barcelona, España) e intracameral (lidocaína al 1%).

La intervención comenzaba con el lavado de la piel periocular con solución cutánea de povidona yodada, seguida de la aplicación fondos de saco de povidona yodada diluida al 50% en BSS (Alcon Cusi, Barcelona, España).

Posteriormente se coloca un paño quirúrgico oftálmico (Barrier Ophthalmic Set, Mölnlycke Health Care, Goteborg, Suecia).

#### 8.2.1. FACOEMULSIFICACIÓN

Se realizó una facoemulsificación convencional, según la siguiente secuencia:

- Incisión en córnea clara temporal de aproximadamente 3 mm con cuchillete (Microsurgery Knife, Kai Europe GMBH, Solingen Alemania).
- Incisión accesoria de paracentesis con cuchillete de 20G (Sharp point, Reading, PA, Estados Unidos).
- Capsulorrexis circular continua de aproximadamente 5 mm de diámetro mediante cistitomo 30G (Aspen Medical, Redditch, Gran Bretaña) y pinza de capsulorrexis (Moria SA, Antony, Francia).
- Hidrodissección/hidrodelaminación cristalina, con jeringa de 5 ml y cánulas de 25G de viscoexpresión y cámara anterior (Aspen Medical, Redditch, Gran Bretaña).
- Facoemulsificación. Se empleó el facoemulsificador Millenium (Bausch and Lomb, Rochester, NY, Estados Unidos) en todas las cirugías del estudio I y II, y el facoemulsificador Stellaris (Bausch and Lomb, Rochester, NY, Estados Unidos) para los del estudio III, con parámetros adaptados a las preferencias de cada cirujano.
- I/A automática de restos corticales.
- Implante de LIO en saco.
- BSS (Alcon Cusi, Barcelona, España) para irrigación y reposición de cámara anterior.
- Hialuronato sódico (Healon®, 10 mg de NaHA, AMO Inc, Madrid, España) como viscoelástico.

### 8.2.2. INSERCIÓN DEL IMPLANTE TRABECULAR GLAUKOS® GTS-100

La inserción del implante se realiza en la región nasal de la malla trabecular, pues es donde existe mayor cantidad de canales colectores, por lo que debe orientarse la cabeza del paciente para la correcta visualización del ángulo camerular. Para ello se giraba la cabeza unos 45° hacia el lado opuesto del ojo intervenido y se bascula el cabezal del microscopio quirúrgico 30°, procedimiento idéntico al empleado para realizar una goniotomía. La visualización del ángulo se conseguía mediante el uso de un gonioscopio de Swan-Jacobs. El orden de aplicación de los implantes en el grupo COMBINADA del estudio II era el siguiente: El primero en nasal inferior, entre 5:00 - 5:30 en el OD y entre 6:30 - 7:00 en el OI, el segundo en nasal superior, entre 2:00 - 2:30 en el OD y entre 9:30 - 10:00 en el OI.

La técnica de inserción del implante trabecular Glaukos® GTS-100 se realiza según la siguiente secuencia:

- Inyección de acetilcolina intracamerular para contraer la pupila (1% Acetilcolina Cusí, Alcon Cusí, Barcelona, España).
- Irrigación del implante y su aplicador con BSS (Alcon Cusi, Barcelona, España)
- Llenado de la cámara anterior con viscoelástico cohesivo (Healon®, 10 mg de NaHA, AMO Inc, Madrid, España). para ampliar la región del ángulo donde el stent va a ser implantado y favorecer una mejor visualización.
- Introducción del aplicador por la incisión corneal, atravesando la cámara anterior hacia el lado nasal de la malla trabecular.
- Introducción de la punta del implante (biselada) en la malla trabecular, en un ángulo de 15°, lo que facilita la penetración en el tejido. La punta del stent debe apuntar hacia los pies del paciente.

Una vez que la malla trabecular recubre todo el implante, se libera el mismo con el botón diseñado a tal efecto del aplicador. Un pequeño reflujo de sangre procedente del canal de Schlemm es frecuente y refleja la adecuada posición del stent.

- Confirmación de la correcta colocación del implante. Para ello se debe irrigar la cámara anterior para eliminar cualquier resto de sangre que dificulte la visualización del ángulo camerular. Con la punta del aplicador puede terminarse de ubicarse correctamente el implante, paralelo al plano del iris.
- Retirada del aplicador.
- Retirada del viscoelástico de la cámara anterior con irrigación automática o manual con BSS, presionando en este caso el labio de la herida para favorecer la salida del viscoelástico.
- Hidratación estromal de la incisión corneal. Se debía asegurar el sellado de la herida corneal. En caso contrario se suturaba con un punto suelto de nylon 10/0.

### 8.2.3. INSERCIÓN DEL IMPLANTE TRABECULAR GLAUKOS® GTS-400

La inserción del implante se realiza en la región nasal de la malla trabecular, pues es donde existe mayor cantidad de canales colectores, por lo que debe orientarse la cabeza del paciente para la correcta visualización del ángulo camerular. Para ello se giraba la cabeza unos 45° hacia el lado opuesto del ojo intervenido y se bascula el cabezal del microscopio quirúrgico 30°, procedimiento idéntico al empleado para realizar una goniotomía. La visualización del ángulo se conseguía mediante el uso de un gonioscopio de Swan-Jacob. El orden de aplicación de los implantes era el siguiente: El primero en nasal inferior, entre 5:00 - 5:30 en el OD y entre 6:30 - 7:00 en el OI, el segundo en nasal superior, entre 2:00 - 2:30 en el OD y entre 9:30 - 10:00 en el OI.

La técnica de inserción del implante trabecular Glaukos® GTS-400 se realiza según la siguiente secuencia:

- Inyección de acetilcolina intracamerular para contraer la pupila (1% Acetilcolina Cusí, Alcon Cusí, Barcelona, España).
- Irrigación del implante y su aplicador con BSS (Alcon Cusi, Barcelona, España).
- Llenado de la cámara anterior con viscoelástico cohesivo (Healon®, 10 mg de NaHA, AMO Inc, Madrid, España). para ampliar la región del ángulo donde el iStent va a ser implantado y favorecer una mejor visualización.
- Introducción del aplicador por la incisión corneal, atravesando la cámara anterior hacia el lado nasal de la malla trabecular.
- Introducción de la punta del aplicador en la malla trabecular.
- Una vez que la malla trabecular recubre todo el implante, se libera el mismo con el botón diseñado a tal efecto del aplicador. Un pequeño reflujo de sangre procedente del canal de Schlemm es frecuente y refleja la adecuada posición del iStent.
- Confirmación de la correcta colocación del implante. Para ello se debe irrigar la cámara anterior para eliminar cualquier resto de sangre que dificulte la visualización del ángulo camerular. Con la punta del aplicador puede terminarse de ubicarse correctamente el implante.
- Retirada del aplicador.
- Retirada del viscoelástico de la cámara anterior con irrigación automática o manual con BSS, presionando en este caso el labio de la herida para favorecer la salida del viscoelástico.
- Hidratación estromal de la incisión corneal. Se debía asegurar el sellado de la herida corneal. En caso contrario se suturaba con 1 punto suelto de nylon 10/0.

### 8.3. TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO

El tratamiento postquirúrgico incluía una combinación de tobramicina y dexametasona tópica (Tobradex colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España) cada tres horas la primera semana, con posterior pauta de descenso durante tres semanas más.

El paciente era instruido a retirar la medicación tópica antiglaucomatosa inmediatamente después de la operación. Si durante el postoperatorio el paciente requería medicación antiglaucomatosa tópica para un correcto control tensional, se iniciaba tratamiento según criterio médico.

## ■ 9. ANALÍISIS ESTADÍSTICO

Para el desarrollo de esta tesis se diseñaron tres bases de datos, una por cada estudio, con el programa informático Microsoft Excel 2011 para Mac, en las que se registraron todas las variables estudiadas. Posteriormente la información se importó al programa estadístico SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) con la finalidad de realizar los cálculos estadísticos. El tratamiento del texto se realizó con Microsoft Word 2011 para Mac.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil en caso de asimetría.

Para evaluar las diferencias entre las variables cualitativas basales y los end-points se empleó el test de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Para evaluar las diferencias en las variables cuantitativas se empleó el test de la t de Student.

Se ajustaron modelos de regresión logística para evaluar los factores basales de las variables de resultado. Se consideraron las variables que en el análisis univariado presentaron  $p < 0,05$  en los contrastes de hipótesis. Se presentan las odds ratio ajustadas junto a sus IC95%.

Los parámetros del modelo logístico jerárquico ajustado se estimaron con el método de máxima verosimilitud.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de varianzas.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0,05.



## RESULTADOS

---





### ■ I. ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-100 EN CIRUGÍA COMBINADA DE CATARATA Y GLAUCOMA SOBRE PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO

#### I.1 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

19 pacientes fueron incluidos en el estudio I. Todos ellos eran sujetos caucásicos, que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión.

9 de los pacientes eran hombres (47,37%) y 10 mujeres (52,63%).

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio era de  $74,63 \pm 8,44$  años (rango 58-88 años).

En cuanto al tipo de glaucoma que presentaban, 15 pacientes (78,9%) tenían GPAA, dos pacientes (10,5%) glaucoma pseudoexfoliativo y otros dos pacientes (10,5%) glaucoma pigmentario (Figura 23 ).

#### TIPO DE GLAUCOMA

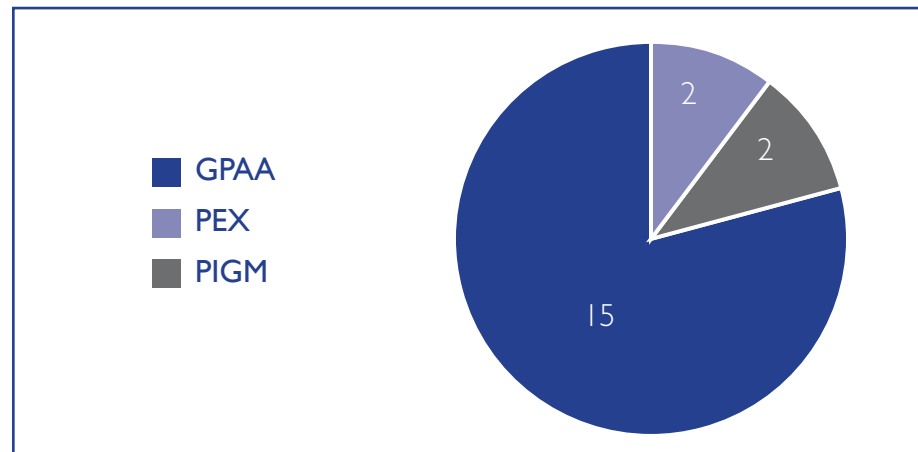


Figura 23. Tipos de glaucoma en la población a estudio.

El seguimiento medio fue de  $53,68 \pm 9,27$  meses (rango 36-60), con una mediana de seguimiento de 60 meses. Todos los pacientes fueron seguidos un mínimo de 36 meses (criterio de inclusión en el estudio). 18 pacientes (94,74%) acudieron a la visita prevista a los 36 meses. El paciente restante no acudió por problemas de salud que impedían el desplazamiento. 13 pacientes (68,42%) acudieron a la visita programada a los 48 meses. En ese intervalo, dos paciente fallecieron y los restantes no se presentaron a la visita programada, incluyendo el que ya había faltado a la visita anterior. 12 pacientes (63,16%) alcanzaron cinco años (60 meses) de seguimiento, incluyendo dos que no habían acudido a la visita de los 48 meses, siendo uno de ellos el paciente que también faltó a la de los 36 meses. Por lo tanto, no acudieron a la visita de los cinco años tres pacientes que sí lo habían hecho a los cuatro años (uno de ellos falleció, otro cambió de lugar de residencia y otro rehusó acudir por problemas de salud).

La tabla 13 resume las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio I.

Tabla 13. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio I.

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| <b>Número de pacientes</b> | 19         |
| <b>Edad media±DE, años</b> | 74,63±8,44 |
| <b>Sexo</b>                |            |
| Hombre                     | 9          |
| Mujer                      | 10         |
| <b>Glaucoma</b>            |            |
| GPAA                       | 15         |
| PEX                        | 2          |
| PIGM                       | 2          |
| <b>Seguimiento mínimo</b>  |            |
| 36 meses                   | 19         |
| 48 meses                   | 13         |
| 60 meses                   | 12         |

## 1.2. CIRUGÍA

La cirugía combinada de catarata e implante trabecular fue realizada sin complicaciones en todos los ojos. Tres cirujanos de similar experiencia en cirugía de catarata y glaucoma llevaron a cabo las intervenciones.

12 pacientes recibieron la lente intraocular acrílica plegable SN60 AT (Alcon, Fort Worth, Texas, USA) y seis pacientes la lente intraocular acrílica plegable ACR6D SE (Corneal, Paris, France). La hoja de procedimiento quirúrgico del paciente restante no incluía la lente empleada.

No acontecieron efectos adversos relacionados con el implante del iStent, aun cuando en dos pacientes (10,5%) hubo un fallo en el botón de expulsión del implante del aplicador y fue necesario otro aplicador para realizar con éxito la cirugía. Se observó sangrado a CA a través del implante en ocho ojos (42,1%), lo que no se considera una complicación, sino un acontecimiento fisiológico, resultado del reflujo de sangre desde el Canal de Schlemm hacia la CA.

En dos pacientes (10,5%) fueron necesarios dos intentos para la inserción correcta del implante, y en otro paciente (5,26%) fueron necesarios tres. Por lo tanto, la implantación del iStent se consiguió en uno o dos intentos en el 94% de los casos.

En la exploración gonioscópica del postoperatorio se evaluó la posición del iStent en cada caso. Se observaron cuatro iStent (21%) en mala posición: Dos implantes en el espón escleral, uno algo por debajo del canal de Schlemm y otro en el cuerpo ciliar. Otros dos iStent (10,5%) estaban colocados en la localización correcta, pero parcialmente ocluidos por sinequias anteriores perifé-

ricas. En ninguno de estos casos se consideró necesaria una nueva intervención para recolocar o recambiar el iStent, debido al correcto control tensional de los pacientes.

### 1.3 RESULTADOS TENSIONALES

La PIO media en la visita basal era de  $19,42\pm1,89$  mmHg (PIO con, al menos, un colirio antiglaucomatoso). Al final del seguimiento, la PIO media era de  $16,26\pm4,23$  mmHg. Ello supone un descenso estadísticamente significativo del 16,33% ( $P=0.002$ ). La reducción media de la PIO al final del seguimiento fue de  $3,16\pm3,9$  mmHg.

La tabla 14 muestra los resultados tensionales durante el seguimiento y la Figura 24 representa tales resultados.

Tabla 14. Valores de PIO a lo largo del seguimiento.

| Seguimiento   | N  | Media (mmHg) | Desviación Estándar | Mínimo (mmHg) | Máximo (mmHg) |
|---------------|----|--------------|---------------------|---------------|---------------|
| Preoperatorio | 19 | 19,42        | 1,89                | 18            | 24            |
| 24 horas      | 19 | 19,84        | 10,74               | 8             | 42            |
| 1 semana      | 19 | 17,16        | 4,4                 | 10            | 26            |
| 1 mes         | 19 | 17,37        | 4,22                | 10            | 24            |
| 3 meses       | 18 | 14,39        | 3,13                | 8             | 19            |
| 1 año         | 18 | 17,28        | 3,21                | 12            | 24            |
| 2 años        | 19 | 16,11        | 2,86                | 12            | 24            |
| 3 años        | 18 | 15,94        | 3,47                | 8             | 21            |
| 4 años        | 13 | 16,46        | 3,53                | 10            | 23            |
| 5 años        | 12 | 16,08        | 4,25                | 10            | 23            |
| Final         | 19 | 16,26        | 4,23                | 10            | 23            |

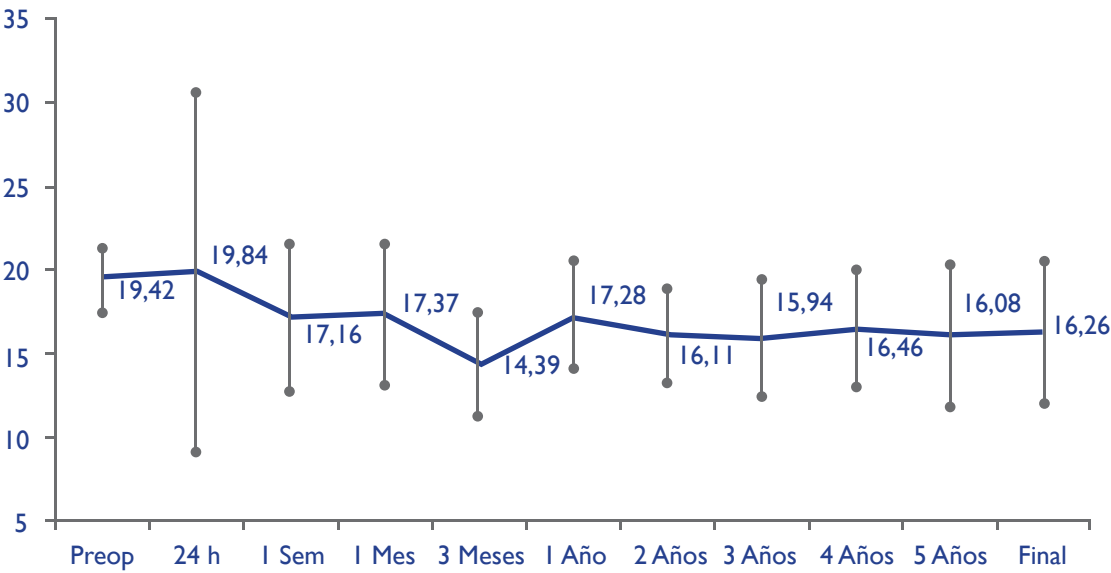


Figura 24. Valores medios de PIO durante el seguimiento.

El descenso de la PIO durante el seguimiento fue significativo respecto al basal en todas las visitas de seguimiento, excepto en la del primer día del postoperatorio. La Tabla 15 muestra los descensos medios de la PIO respecto al valor basal.

Tabla 15. Descensos medios de la PIO respecto a la basal.

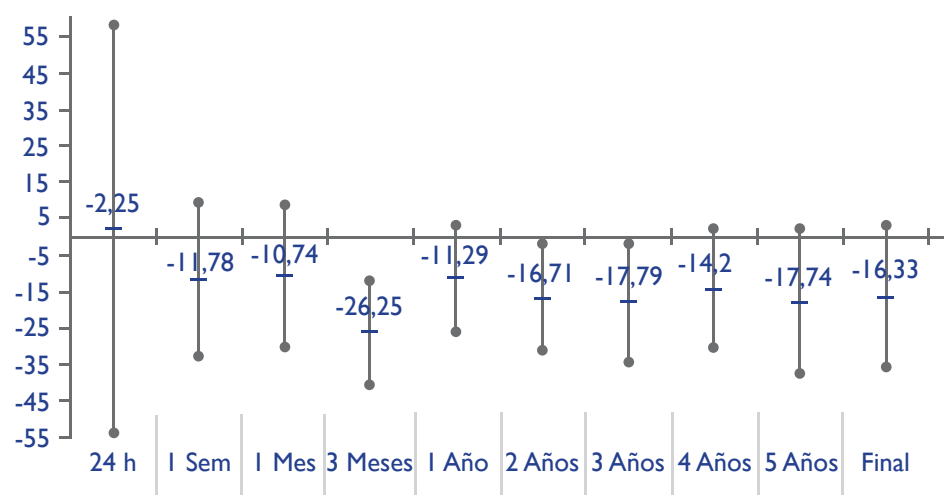
| Descenso de PIO (mmHg) | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|------------------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|                        |    |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 24 horas               | 19 | -0,42 | 10,64               | -5,55                     | 4,71     | 0,86   |
| 1 semana               | 19 | 2,26  | 3,97                | 0,35                      | 4,18     | 0,023  |
| 1 mes                  | 19 | 2,05  | 3,72                | 0,26                      | 3,84     | 0,027  |
| 3 meses                | 18 | 5,11  | 2,83                | 3,71                      | 6,52     | <0,001 |
| 1 año                  | 18 | 2,22  | 2,94                | 0,76                      | 3,68     | 0,005  |
| 2 años                 | 19 | 3,32  | 3,04                | 1,85                      | 4,78     | <0,001 |
| 3 años                 | 18 | 3,44  | 3,03                | 1,94                      | 4,95     | <0,001 |
| 4 años                 | 13 | 2,69  | 3,04                | 0,86                      | 4,53     | 0,008  |
| 5 años                 | 12 | 3,5   | 4,14                | 0,87                      | 6,13     | 0,014  |
| Final                  | 19 | 3,16  | 3,9                 | 1,27                      | 5,04     | 0,002  |

Se evaluó también el porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO preoperatoria (Tabla 16 y Figura 25).

78

Tabla 16. Cambios porcentuales de PIO respecto a la PIO preoperatoria.

| Descenso de PIO (mmHg) | N  | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          |
|------------------------|----|--------|---------------------|---------------------------|----------|
|                        |    |        |                     | Inferior                  | Superior |
| 24 horas               | 19 | 2,25   | 56,64               | -25,05                    | 29,55    |
| 1 semana               | 19 | -11,78 | 21,11               | -21,96                    | -1,61    |
| 1 mes                  | 19 | -10,74 | 19,75               | -20,26                    | -1,22    |
| 3 meses                | 18 | -26,26 | 14,63               | -33,53                    | -18,98   |
| 1 año                  | 18 | -11,28 | 14,91               | -18,7                     | -3,87    |
| 2 años                 | 19 | -16,71 | 14,87               | -23,88                    | -9,54    |
| 3 años                 | 18 | -17,79 | 3,03                | -26,01                    | -9,57    |
| 4 años                 | 13 | -14,2  | 16,26               | -24,02                    | -4,37    |
| 5 años                 | 12 | -17,74 | 19,93               | -30,41                    | -5,07    |
| Final                  | 19 | -16,33 | 19,57               | -25,77                    | -6,9     |



**Figura 25.** Porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO previa a la cirugía (se representa media±desviación estándar).

## 1.4. TRATAMIENTO HIPOTENSOR

Cabe reseñar que el valor medio de la PIO basal (antes de la intervención) se obtuvo sin periodo de lavado, por lo que todos los pacientes empleaban, al menos, un fármaco hipotensor. Así, el número medio de colirios empleados antes de la cirugía fue de  $1,32 \pm 0,48$  (rango 1-2). Al finalizar el seguimiento, el número medio de fármacos antiglaucomatosos empleados era de  $0,84 \pm 0,89$  (rango 0-3), lo que supone un descenso medio significativo de las medicaciones del  $0,47 \pm 0,96$  ( $P=0,046$ ).

La tabla 17 muestra el número medio de colirios empleados en cada visita, junto al rango, mientras que la figura 26 muestra la evolución del uso de fármacos durante el estudio.

79

**Tabla 17.** Media±DE de colirios empleados durante el seguimiento.

| Seguimiento   | N  | Nº colirios | Desviación Estándar | Mínimo | Máximo |
|---------------|----|-------------|---------------------|--------|--------|
| Preoperatorio | 19 | 1,32        | 0,48                | 1      | 2      |
| 24 horas      | 19 | 0,11        | 0,46                | 0      | 2      |
| 1 semana      | 19 | 0,05        | 0,23                | 0      | 1      |
| 1 mes         | 19 | 0,05        | 0,23                | 0      | 1      |
| 3 meses       | 18 | 0,11        | 0,32                | 0      | 1      |
| 1 año         | 18 | 0,17        | 0,38                | 0      | 1      |
| 2 años        | 19 | 0,32        | 0,48                | 0      | 1      |
| 3 años        | 18 | 0,56        | 0,62                | 0      | 2      |
| 4 años        | 13 | 0,5         | 0,65                | 0      | 2      |
| 5 años        | 13 | 1,15        | 0,48                | 0      | 3      |
| Final         | 19 | 0,84        | 0,89                | 0      | 3      |

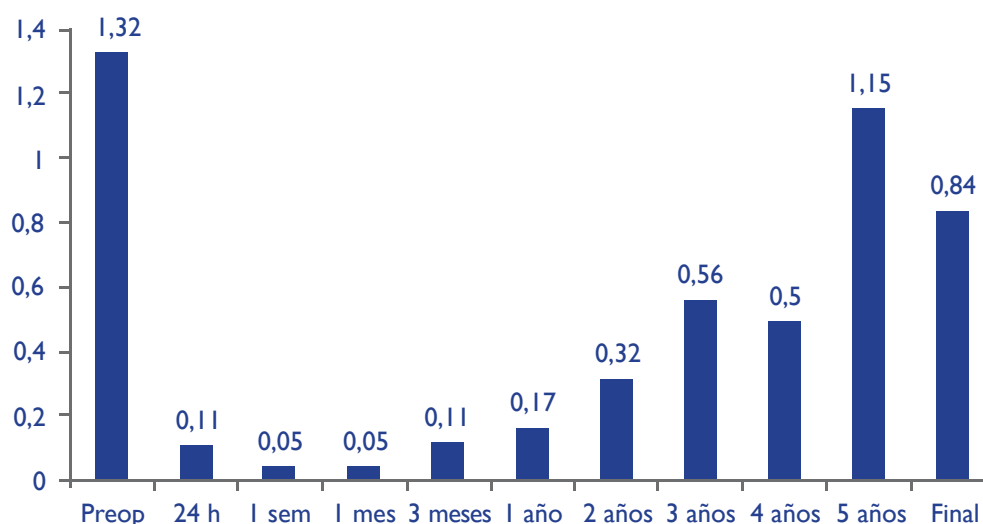


Figura 26. Media de colirios empleados durante el seguimiento.

En la Tabla 18 se expone la media de las diferencias entre cada visita y la basal, que fue significativa en todas las visitas, excepto en la de los cinco años.

Tabla 18. Descenso medio del número de colirios respecto al basal.

| Descenso de colirios | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|----------------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|                      |    |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 24 horas             | 19 | 1,21  | 0,71                | 0,87                      | 1,55     | <0,001 |
| 1 semana             | 19 | 1,26  | 0,56                | 0,99                      | 1,53     | <0,001 |
| 1 mes                | 19 | 1,26  | 0,56                | 0,99                      | 1,53     | <0,001 |
| 3 meses              | 18 | 1,22  | 0,55                | 0,95                      | 1,49     | <0,001 |
| 1 año                | 18 | 1,17  | 0,51                | 0,91                      | 1,42     | <0,001 |
| 2 años               | 19 | 1     | 0,47                | 0,77                      | 1,22     | <0,001 |
| 3 años               | 18 | 0,72  | 0,67                | 0,39                      | 1,05     | <0,001 |
| 4 años               | 13 | 0,86  | 0,86                | 0,36                      | 1,36     | 0,003  |
| 5 años               | 13 | 0,15  | 0,9                 | -0,38                     | 0,7      | 0,549  |
| Final                | 19 | 0,47  | 0,96                | 0,009                     | 0,93     | 0,046  |

La Figura 27 muestra la frecuencia de empleo de medicamentos hipotensores en cada una de las visitas de seguimiento, expresada en la Tabla 19.

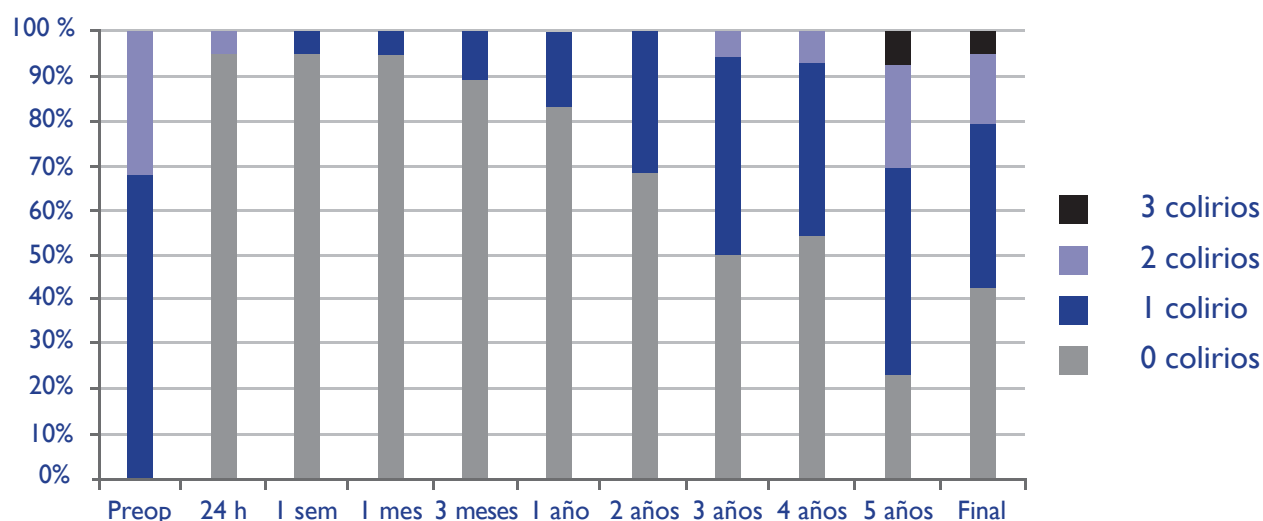


Figura 27. Empleo de medicación hipotensora en cada visita de seguimiento.

Tabla 19. Empleo de medicación hipotensora en cada visita de seguimiento.

| Seguimiento   | N  | 0 colirios | 1 colirio  | 2 colirios | 3 colirios |
|---------------|----|------------|------------|------------|------------|
| Preoperatorio | 19 | 0          | 13 (68,4%) | 6 (31,6%)  | 0          |
| 24 horas      | 19 | 18 (94,7%) | 0          | 1 (5,3%)   | 0          |
| 1 semana      | 19 | 18 (94,7%) | 1 (5,3%)   | 0          | 0          |
| 1 mes         | 19 | 18 (94,7%) | 1 (5,3%)   | 0          | 0          |
| 3 meses       | 18 | 16 (88,8%) | 2 (11,2%)  | 0          | 0          |
| 1 año         | 18 | 15 (83,3%) | 3 (16,7%)  | 0          | 0          |
| 2 años        | 19 | 13 (68,4%) | 6 (31,6%)  | 0          | 0          |
| 3 años        | 18 | 9 (50%)    | 8 (44,4%)  | 1 (5,6%)   | 0          |
| 4 años        | 13 | 7 (53,8%)  | 5 (38,4%)  | 1 (7,8%)   | 0          |
| 5 años        | 13 | 3 (23,1%)  | 6 (46,1%)  | 3 (23,1%)  | 1 (7,7%)   |
| Final         | 19 | 8 (42,1%)  | 7 (36,8%)  | 3 (15,8%)  | 1 (5,3%)   |

### 1.5.TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO

Se ha establecido como éxito de un proceder quirúrgico en la práctica clínica del glaucoma y en ensayos clínicos obtener PIO menor o igual a 21 sin medicación<sup>243</sup>. En los estudios incluidos en la presente Tesis doctoral se ha considerado como un éxito parcial del procedimiento (o respuesta parcial), al igual que una PIO menor o igual a 18 mmHg con medicación. Obtener una PIO igual o menor a 18 mmHg sin medicación será considerado éxito completo, o respuesta completa.

En el estudio I, seis pacientes (31,5%) alcanzaron una  $PIO \leq 18$  mmHg sin medicación al final del seguimiento, mientras que otros siete (36,84%) lo hicieron con medicación. Ocho pacientes (42,10%) tenían  $PIO \leq 21$  mmHg sin tratamiento hipotensor. Por lo tanto, la tasa de respuesta completa fue del 31,5% y la tasa de respuesta parcial del 78,95%.



La Tabla 20 muestra el porcentaje de pacientes, con o sin medicación, que alcanzaron tales niveles tensionales a lo largo del seguimiento, porcentajes ilustrados en las figuras 28 y 29.

Tabla 20. Número de pacientes (y porcentaje) que alcanzan valores de PIO considerados como exitosos durante el seguimiento. Se especifica cuantos lo hacen sin medicación y cuantos lo hacen con ella, así como el total.

|          | N  | PIO≤18 mmHg |            |             | PIO≤21 mmHg |            |             |
|----------|----|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|
|          |    | Sin tto     | Con tto    | Total       | Sin tto     | Con tto    | Total       |
| 24 horas | 19 | 13 (68,42%) | 0          | 13 (68,42%) | 13 (68,42%) | 0          | 13 (68,42%) |
| 1 semana | 19 | 13 (68,42%) | 1 (5,26%)  | 14 (73,68%) | 15 (78,95%) | 1 (5,26%)  | 16 (84,21%) |
| 1 mes    | 19 | 12 (63,16%) | 1 (5,26%)  | 13 (68,42%) | 13 (68,42%) | 1 (5,26%)  | 14 (73,68%) |
| 3 meses  | 18 | 15 (83,33%) | 2 (11,11%) | 17 (94,44%) | 16 (88,88%) | 2 (11,11%) | 18 (100%)   |
| 1 año    | 18 | 12 (66,66%) | 1 (5,55%)  | 13 (72,22%) | 13 (72,22%) | 3 (16,66%) | 16 (88,88%) |
| 2 años   | 19 | 12 (63,16%) | 5 (26,31%) | 17 (89,47%) | 13 (68,42%) | 5 (26,31%) | 18 (94,74%) |
| 3 años   | 18 | 9 (50%)     | 6 (33,33%) | 15 (83,33%) | 9 (50%)     | 9 (50%)    | 18 (100%)   |
| 4 años   | 13 | 4 (30,77%)  | 6 (46,15%) | 10 (76,92%) | 7 (53,84%)  | 6 (46,15%) | 13 (100%)   |
| 5 años   | 12 | 2 (16,66%)  | 6 (50%)    | 8 (66,66%)  | 3 (25%)     | 7 (58,33%) | 10 (83,33%) |
| Final    | 19 | 6 (31,5%)   | 7 (36,84%) | 13 (68,42%) | 8 (42,10%)  | 9 (47,37%) | 17 (89,5%)  |

82

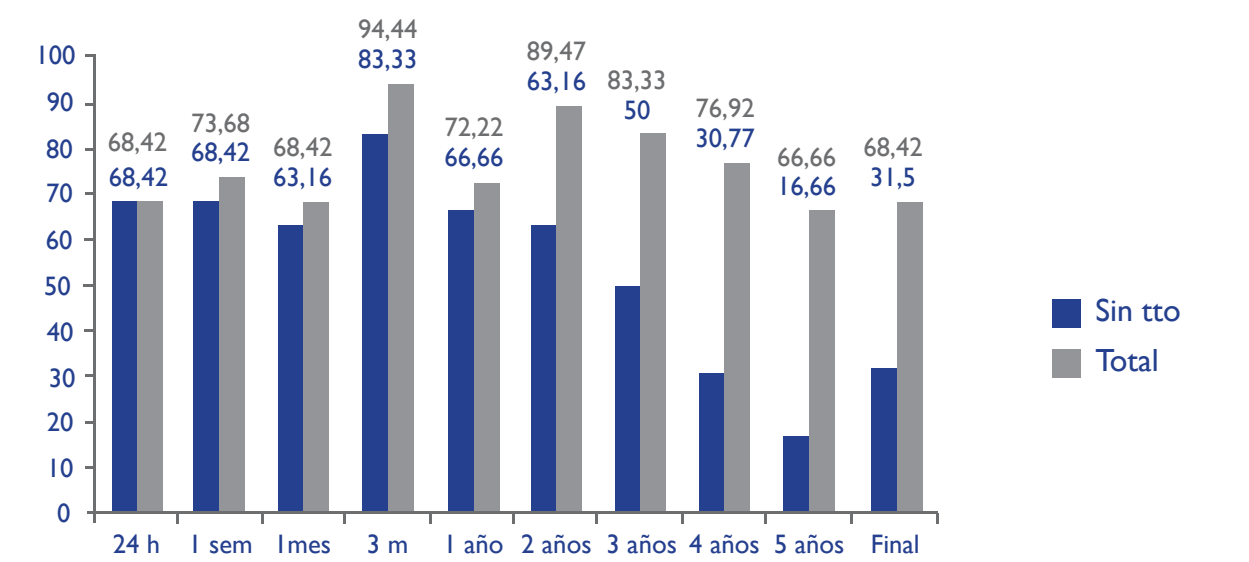


Figura 28. Porcentaje de pacientes que alcanzan PIO igual o menor a 21 mmHg durante el seguimiento.

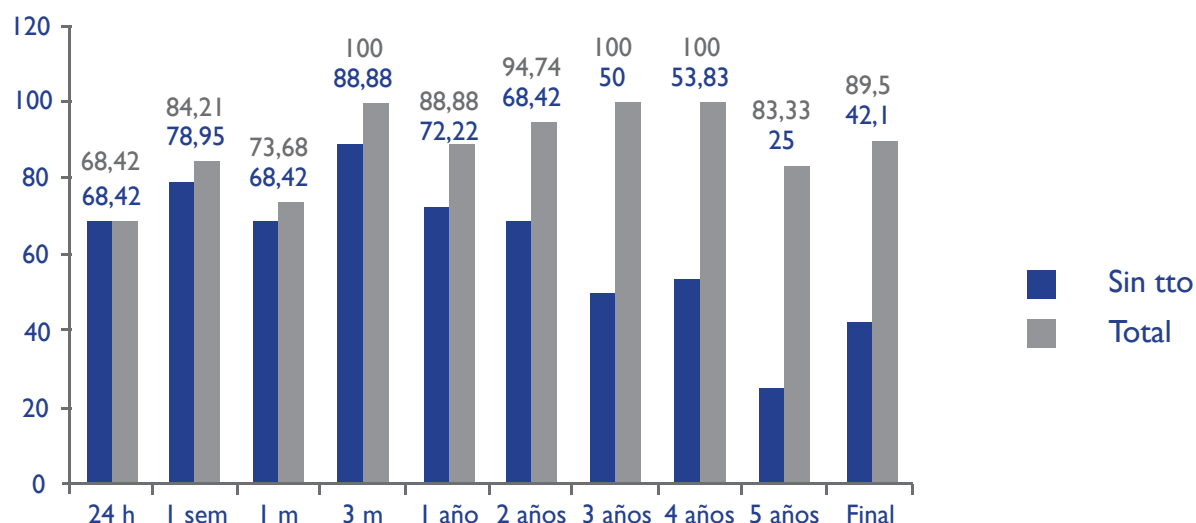


Figura 29. Porcentaje de pacientes que alcanzan PIO igual o menor a 21 mmHg durante el seguimiento.

## 1.6 AGUDEZA VISUAL (AV)

Todos los pacientes presentaban, pues era criterio de inclusión en el estudio I, una AV preoperatoria comprendida entre 0,5 y 0,1. Todos los pacientes, excepto uno, presentaban mejor AV que la preoperatoria al final del seguimiento. El paciente restante desarrolló una DMAE atrófica durante el seguimiento. La AV media preoperatoria era de  $0,29 \pm 0,12$  y la final fue de  $0,62 \pm 0,3$  ( $P < 0,001$ ).

En la tabla 21 se encuentran los valores medios de AV durante el seguimiento, mostrados de forma gráfica en la figura 30.

83

Tabla 21. Valores medios de AV durante el seguimiento (a efectos estadísticos, la AV inferior a 0,05 se contabilizó como 0,01).

| Seguimiento   | N  | AV Media | Desviación Estándar | AV Mínima | AV Máxima |
|---------------|----|----------|---------------------|-----------|-----------|
| Preoperatorio | 19 | 0,29     | 0,12                | 0,1       | 0,5       |
| 1 semana      | 19 | 0,50     | 0,18                | 0,2       | 0,8       |
| 1 mes         | 19 | 0,62     | 0,2                 | 0,3       | 1         |
| 3 meses       | 18 | 0,67     | 0,2                 | 0,3       | 1         |
| 1 año         | 18 | 0,7      | 0,23                | 0,4       | 1         |
| 2 años        | 19 | 0,66     | 0,22                | 0,2       | 1         |
| 3 años        | 18 | 0,68     | 0,22                | 0,4       | 1         |
| 4 años        | 13 | 0,62     | 0,3                 | 0,1       | 1         |
| 5 años        | 12 | 0,56     | 0,3                 | 0,01      | 1         |
| Final         | 17 | 0,62     | 0,3                 | 0,01      | 1         |

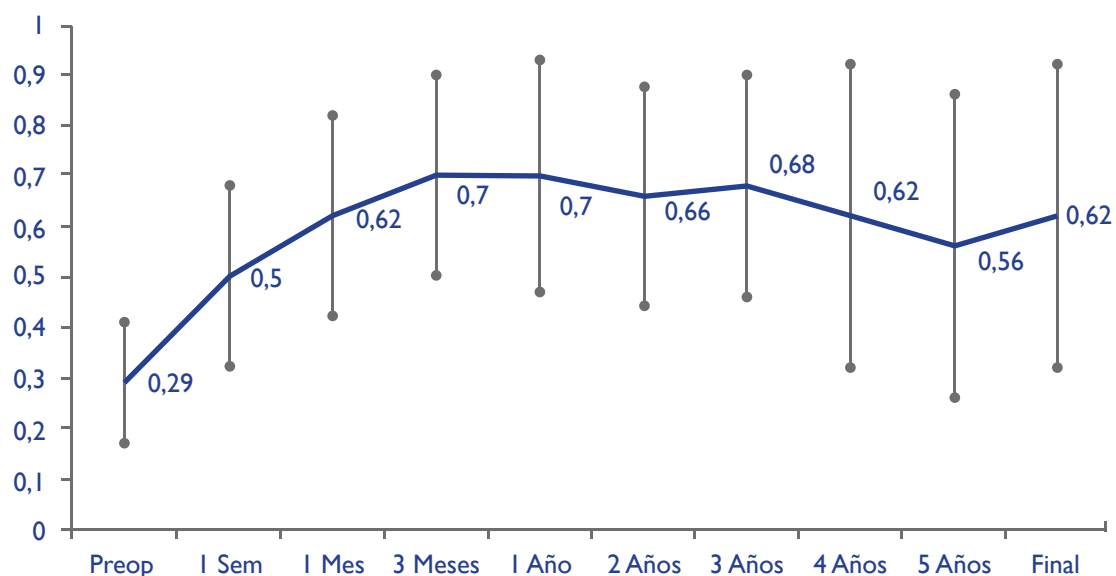


Figura 30. Media $\pm$ DE de la AV durante el seguimiento.

La mejoría de AV respecto a la basal fue significativa en todas las visitas del seguimiento (Tabla 22).

Tabla 22. Media de las diferencias de la AV durante el seguimiento.

| Mejoría de AV | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|---------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|               |    |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 1 semana      | 19 | 0,21  | 0,21                | 0,10                      | 0,31     | 0,001  |
| 1 mes         | 19 | 0,33  | 0,23                | 0,22                      | 0,44     | <0,001 |
| 3 meses       | 18 | 0,38  | 0,22                | 0,27                      | 0,49     | <0,001 |
| 1 año         | 18 | 0,42  | 0,27                | 0,29                      | 0,55     | <0,001 |
| 2 años        | 19 | 0,37  | 0,25                | 0,25                      | 0,49     | <0,001 |
| 3 años        | 16 | 0,39  | 0,28                | 0,24                      | 0,54     | <0,001 |
| 4 años        | 13 | 0,32  | 0,32                | 0,12                      | 0,52     | 0,004  |
| 5 años        | 12 | 0,27  | 0,3                 | 0,084                     | 0,46     | 0,009  |
| Final         | 17 | 0,32  | 0,32                | 0,16                      | 0,48     | 0,001  |

## ■ 2. ESTUDIO II: ESTUDIO DE LA MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-100 EN COMBINACIÓN CON CIRUGÍA DE CATARATA VS CIRUGÍA DE CATARATA AISLADA EN PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO O HIPERTENSIÓN OCULAR

### 2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

26 pacientes (26 ojos) fueron incluidos en el estudio II, tras confirmar que cumplían todos los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión. Todos ellos eran sujetos caucásicos.

11 pacientes eran varones (42,3%) y 15 mujeres (57,7%).

Fueron incluidos 10 ojos derechos (38,5%) y 16 ojos izquierdos (61,5%).

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio II era de  $78,31 \pm 6,44$  años (rango 67-90).

En cuanto al tipo de glaucoma que presentaban los pacientes incluidos en el estudio, nueve pacientes (34,6%) presentaban GPAA incipiente, ocho pacientes (30,8%) GPAA moderado (lo que hace un total de 17 pacientes, 65,4%, con GPAA), tres pacientes (11,5%) glaucoma pseudoexfoliativo y los restantes seis pacientes (23,1%) presentaban HTO (Figura 31).

#### TIPO DE GLAUCOMA

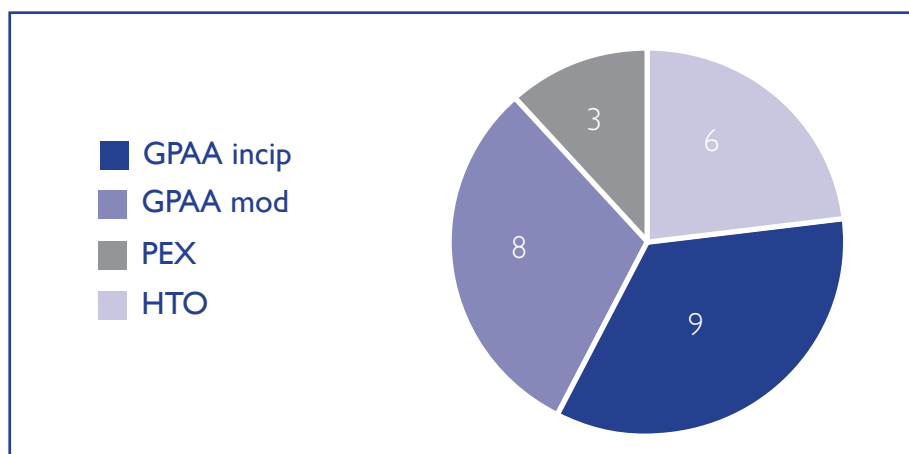


Figura 31. Tipo de glaucoma de los pacientes incluidos en el estudio II.

El seguimiento medio fue de  $41,54 \pm 5,07$  meses, con un rango de 36 a 48 meses y una mediana de 42 meses.

Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio II se resumen en la Tabla 23.

Tabla 23. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio II.

|                     |            |
|---------------------|------------|
| Número de pacientes | 26         |
| Edad media±DE, años | 78,31±6,44 |
| Sexo                |            |
| Hombre              | 11         |
| Mujer               | 15         |
| Glaucoma            |            |
| GPAA                | 17         |
| PEX                 | 3          |
| HTO                 | 6          |
| Seguimiento mínimo  |            |
| 36 meses            | 10         |
| 42 meses            | 8          |
| 48 meses            | 8          |

86

El valor del grosor corneal central fue de 549,69±40,37 µm (rango 465-640). Se obtuvo determinación de la longitud axial en 25 de los 26 pacientes (96,15%). El valor medio fue de 24,11±1,66 mm (rango 21,99-28,78).

El valor de PIO (con tratamiento) preoperatorio fue de 18,62±3,09 mmHg (rango 14-26). El número de colirios antiglaucomatosos empleados era de 1,12±0,59 (rango 0-2). El valor medio de la PIO tras lavado fue de 24,31±2,41 mmHg (rango 22-33).

La AV media fue de 0,34±0,14 (rango 0,1-0,6).

Tabla 24. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio II.

|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| Paquimetría (micras)       | 549,69±40,37 |
| Longitud axial (mm)        | 24,11±1,66   |
| PIO basal (mmHg)           | 18,62±3,09   |
| Nº colirios                | 1,12±0,59    |
| PIO sin tratamiento (mmHg) | 24,31±2,41   |
| AV                         | 0,34±0,14    |

## 2.2 CARACTERÍSTICAS DE CADA UNO DE LOS GRUPOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión fueron distribuidos de forma aleatoria (conforme un programa informático de aleatorización) en dos grupos:

- **Grupo 1:** Cirugía de catarata aislada (CATARATA).
- **Grupo 2:** Cirugía combinada de catarata e implante de 2 iStent trabecular Glaukos® GTS-100 en el mismo acto quirúrgico (COMBINADA).

12 pacientes fueron incluidos en el Grupo CATARATA y 14 pacientes en el grupo COMBINADA.

Los dos grupos no presentaban diferencias significativas en ninguno de los parámetros cualitativos o cuantitativos.

La tabla 25 resume las características cualitativas de ambos grupos, con la significación estadística de su diferencia.

Tabla 25. Características cualitativas de ambos grupos.

|                 | Cirugía      |               | p    |
|-----------------|--------------|---------------|------|
|                 | CATARATA     | COMBINADA     |      |
| <b>Sexo</b>     |              |               |      |
| Hombre          | 7/12 (58,3%) | 4/14 (28,6%)  | 0,13 |
| Mujer           | 5/12 (41,7%) | 10/14 (71,4%) |      |
| <b>Glaucoma</b> |              |               |      |
| GPAA incipiente | 6/12 (50%)   | 3/14 (21,4%)  | 0,5  |
| GPAA moderado   | 3/12 (25%)   | 5/14 (35,7%)  |      |
| PEX             | 1/12 (8,3%)  | 2/14 (14,3%)  |      |
| HTO             | 2/12 (16,7)  | 4/14 (28,6%)  |      |
| <b>Ojo</b>      |              |               |      |
| OD              | 3/12 (25%)   | 7/14 (50%)    | 0,25 |
| OI              | 9/12 (75%)   | 7/14 (50%)    |      |

En la tabla 26 se incluyen los valores medios $\pm$ DE en cada grupo de las variables cuantitativas, así como la diferencia absoluta de las medias con su correspondiente intervalo de confianza, junto a la significación estadística de la diferencia.

Tabla 26. Características cuantitativas de ambos grupos.

|             | Cirugía      |            | Diferencia absoluta de las medias (IC95%) | p     |
|-------------|--------------|------------|---|-------|
|             | CATARATA     | COMBINADA  |   |       |
| Edad        | 79±4,94      | 77,71±7,64 | 1,29 (-4,02/6,6)                          | 0,62  |
| Paquimetría | 537,67±38,08 | 560±40,74  | 22,33 (-54,44/9,77)                       | 0,16  |
| Biometría   | 23,85±0,84   | 24,32±2,1  | 0,47 (-1,77/0,82)                         | 0,45  |
| PIO basal   | 18,5±3,18    | 18,71±3,12 | 0,21 (-2,77/2,34)                         | 0,86  |
| Nº colirios | 1,08±0,67    | 1,14±0,54  | 0,06 (-0,55/0,43)                         | 0,8   |
| PIO sin tto | 23,33±1,3    | 25,14±2,85 | 1,81 (-3,66/0,04)                         | 0,055 |
| AV          | 0,38±0,12    | 0,31±0,14  | 0,08 (-0,03/0,18)                         | 0,16  |

Se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el estado basal (preoperatorio) de los grupos en ninguno de los parámetros cualitativos o cuantitativos, aunque existe tendencia a la significación en la PIO sin tratamiento, que era mayor en el grupo COMBINADA.

2.3. CIRUGÍA

Todas las cirugías fueron realizadas por dos cirujanos de similar experiencia quirúrgica.

2.3.1. FACOEMULSIFICACIÓN E IMPLANTE DE LIO

La cirugía de cataratas fue realizada sin complicaciones en todos los ojos. Dos pacientes seleccionados para el estudio II no fueron introducidos pues se produjo un ojal en la cápsula posterior durante la facoemulsificación.

Se implantaron tres tipos de lentes acrílicas hidrofílicas al finalizar la cirugía de catarata: ACR6D SE (Corneal, Paris, France), XLStaby Sky-P (IOLTech, Carl Zeiss Meditec AG, Germany) y Akreos AO (Bausch and Lomb, Rochester, NY, USA). La distribución del implante de lentes se representa en la figura 32.

LIO IMPLANTADA

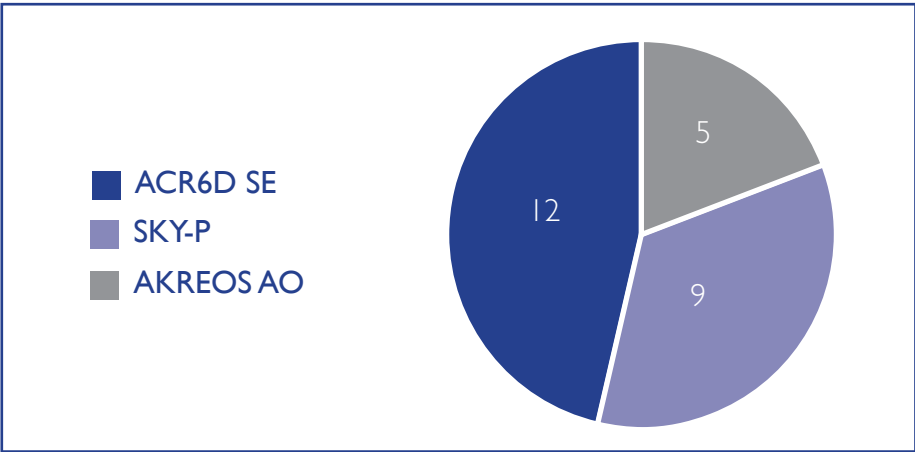


Figura 32. Lentes implantadas en los pacientes incluidos en el estudio II.

La distribución de la LIO implantada según el grupo se muestra en la Tabla 27 y en la figura 33.

Tabla 27. Distribución de la LIO implantada por grupos.

| LIO              | Cirugía      |              | p     |
|------------------|--------------|--------------|-------|
|                  | CATARATA     | COMBINADA    |       |
| <b>ACR6D</b>     | 2/12(16,7%)  | 10/14(76,9%) | 0,007 |
| <b>SKY-P</b>     | 6/12 (50%)   | 3/14 (15,4%) |       |
| <b>AKREOS AO</b> | 4/12 (33,3%) | 1/14 (7,7%)  |       |

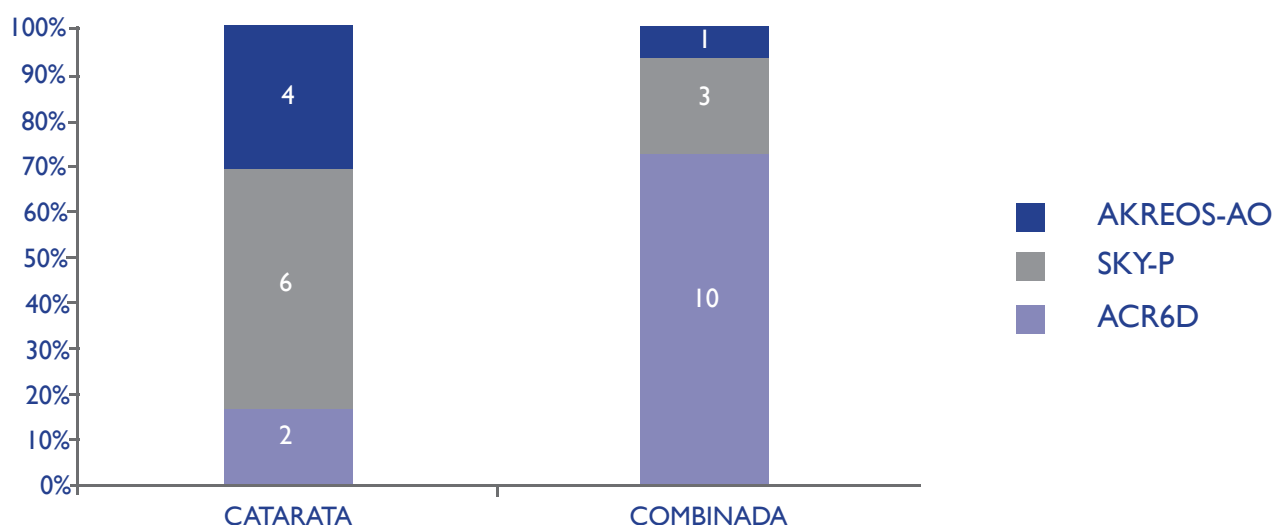


Figura 33. Diagrama que muestra la distribución de la LIO implantada según grupos.

89

Existen diferencias significativas en el tipo de LIO implantada en cada grupo, por el mayoritario uso de la lente ACR6D en el grupo COMBINADA.

### 2.3.2. IMPLANTE DEL iSTENT GLAUKOS® GTS-100

Al finalizar la facoemulsificación e implante de LIO se realizó la inserción de dos implantes trabeculares iStent Glaukos® GTS-100 en el grupo COMBINADA. Se recogió el número de intentos necesarios para realizar el implante en cada uno de los iStent (Figura 34).

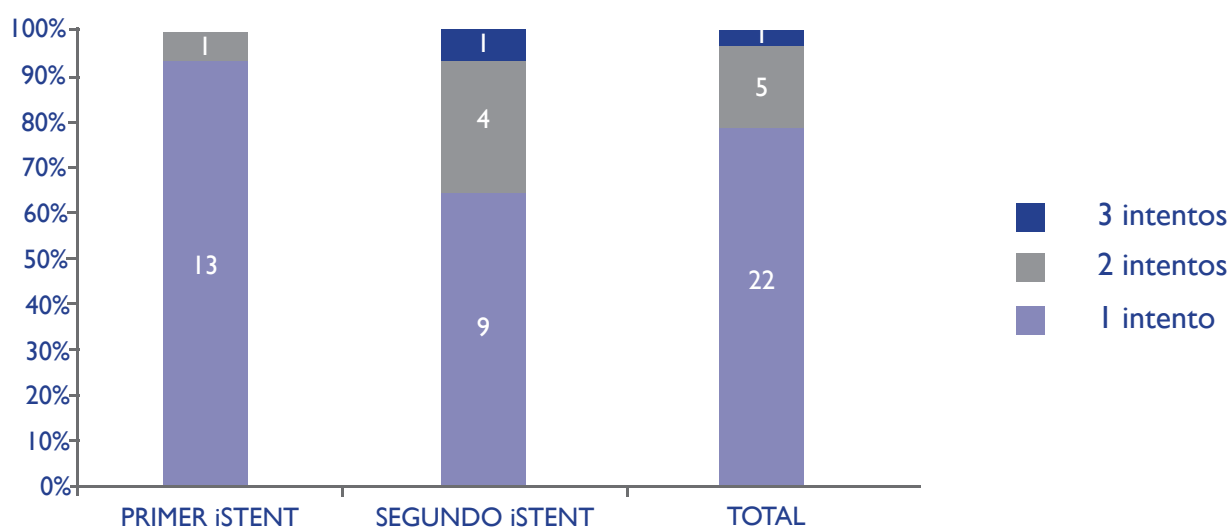


Figura 34. Número de intentos necesarios para el implante de cada iStent.



Los cirujanos debían valorar al finalizar la cirugía la dificultad de implante de los iStent, en una escala numérica del 1 al 5, siendo 1 muy fácil, 2 fácil, 3 difícil, 4 muy difícil y 5 extremadamente difícil. La figura 35 muestra la distribución de respuestas de los cirujanos a esta cuestión.

**LIO  
IMPLANTADA**

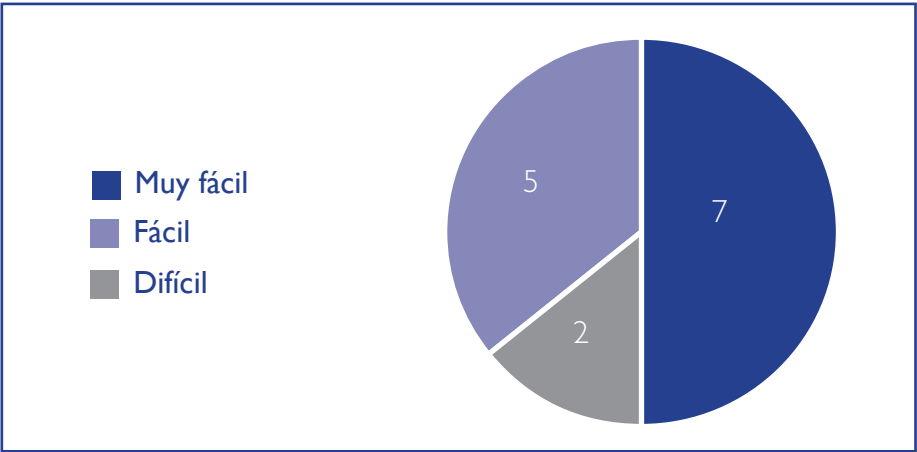


Figura 35. Grado de dificultad del implante del iStent.

En las visitas postoperatorias, se realizaba un control gonioscópico de la situación de los iStent.

Se consideraba una correcta localización si el implante se hallaba situado en el trabeculum, con una orientación correcta y buena profundidad, como puede apreciarse en la figura 36, que muestra de forma figurada la correcta posición de un GTS-100. La distribución horaria deseada se muestra en la figura 37.

90



Figura 36. Posición figurada del Glaukos® GTS-100.

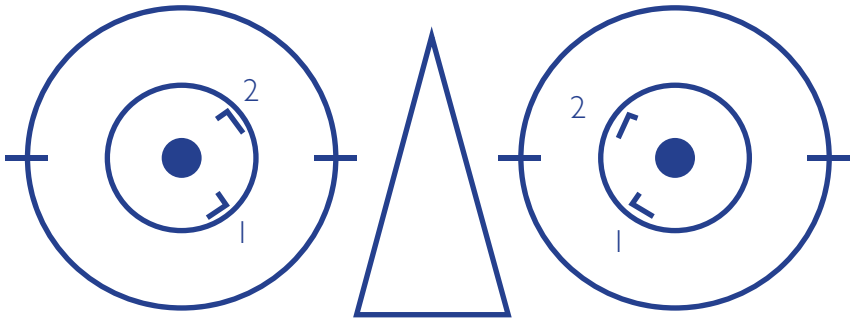
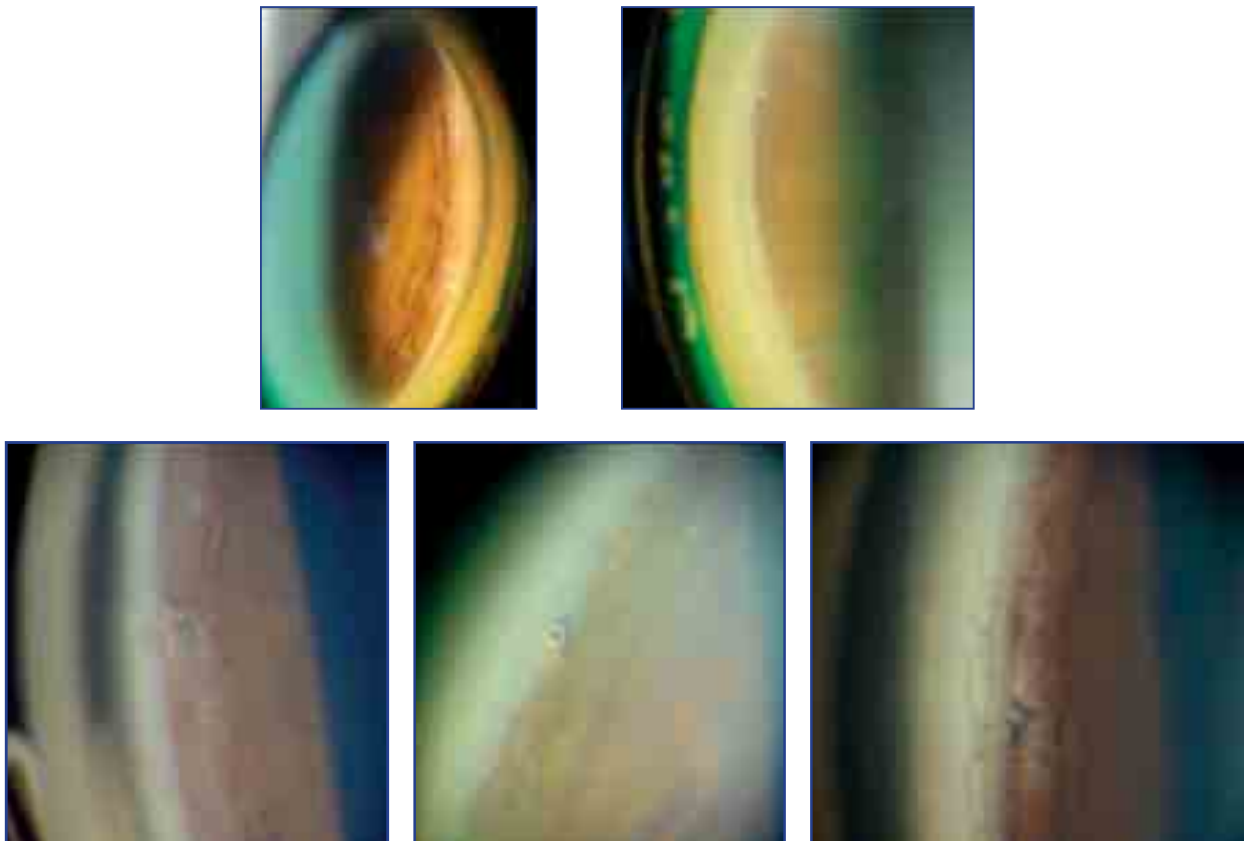


Figura 37. Se muestra el lugar teórico de correcta implantación de los iStent en cada ojo.



**Figura 38.** Diversas imágenes de iStent GTS-100 correctamente implantados en pacientes incluidos en el estudio.

Los pacientes eran explorados mediante gonioscopia tras la cirugía, para evaluar la posición y correcta profundidad del implante. En base a la gonioscopia postquirúrgica, se clasificó a los pacientes en tres grupos (Material y Métodos, página 62)

**Grupo 1.** Sólo se visualiza un implante trabecular Glaukos® GTS-100. En este grupo se incluían dos pacientes (14,3%). (Figura 39).



**Figura 39.** Gonioscopia en la que se observa un sólo implante GTS-100 (en una paciente que recibió dos).

**Grupo 2.** Se visualizan dos implantes trabeculares GTS-100, pero uno de ellos está profundo. En este grupo se incluían tres pacientes (21,4%). (Figura 40).



**Figura 40.** 40. Gonioscopia en la que se observa un Glaukos® GTS-100 correctamente implantado y otro demasiado profundo.

**Grupo 3.** Se visualizan los dos implantes trabeculares GTS-100 correctamente, a buena profundidad en el trabeculum. En este grupo se incluían los nueve pacientes restantes (64,3%)(Figura 41).



**Figura 41.** Gonioscopia en la que se observa dos Glaukos® GTS-100 correctamente implantados.

La complicación más frecuente fue la incorrecta localización del iStent. Seis iStent (21,4%) Glaukos® GTS-100 no se implantaron correctamente. En todos los casos se trataba del segundo iStent a implantar. La figura 42 muestra una incorrecta posición del segundo iStent, mientras que en la figura 43 se pueden observar dos iStent insertados de forma muy próxima.



Figura 42. Posición incorrecta del segundo iStent.



Figura 43. iStent colocados muy juntos.

El único y más importante efecto adverso encontrado fue la desinserción de un iStent mal posicionado a cámara anterior. El implante se adhirió al iris, colocándose en la base del ángulo iridocorneal, y se mantuvo estable durante el postoperatorio, sin modificar su posición o causar inflamación en la cámara anterior o pérdida significativa de celularidad endotelial (Figuras 44-46).

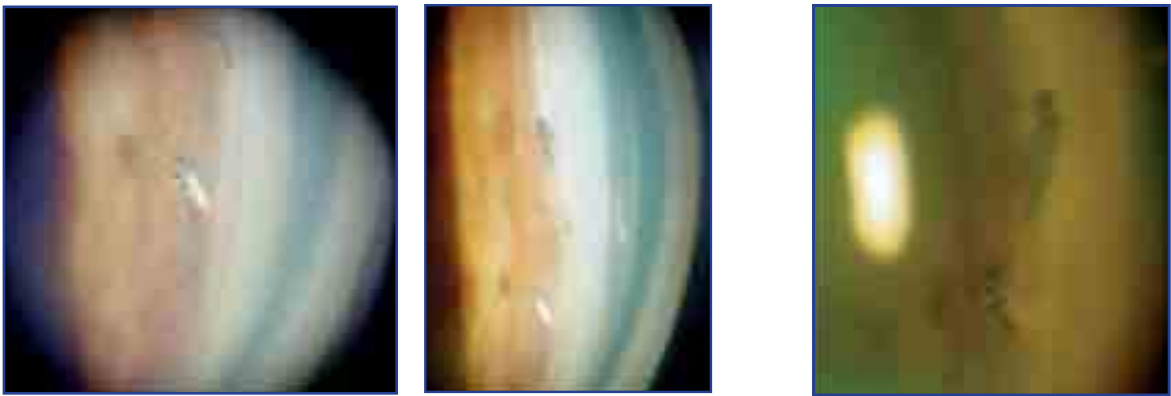


Figura 44. Imagen por gonioscopia a los 3 meses de la cirugía. Se aprecia como el iStent superior se ha desinsertado hacia la cámara anterior; apoyándose en el ángulo iridocorneal.

Figura 45. Imagen por gonioscopia a los 3 meses de la cirugía. Se aprecia como el iStent superior se ha desinsertado hacia la cámara anterior; apoyándose en el ángulo iridocorneal.



**Figura 46.** Al año de seguimiento, se observa como la posición del iStent desinsertado se mantiene estable, sin producir inflamación en cámara anterior o pérdida significativa de células endoteliales.

## 2.4. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS ANTIGLAUCOMATOSOS

### 2.4.1 ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR EN TODOS LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO II

Considerando todo el grupo de pacientes incluidos en el estudio II, se evidenció un descenso de la PIO respecto a la PIO basal (PIO con tratamiento) en todas las visitas de seguimiento a partir de la 1 semana. La Tabla 28 muestra los valores medios de la PIO en cada una de las visitas, cuya representación gráfica se muestra en la figura 47.

**Tabla 28.** Valores medios $\pm$ DE de la PIO en el conjunto de pacientes incluidos en el estudio.

| Seguimiento   | N  | PIO (mmHg) | Desviación Estándar | Mínimo (mmHg) | Máximo (mmHg) |
|---------------|----|------------|---------------------|---------------|---------------|
| Preoperatorio | 26 | 18,62      | 3,1                 | 14            | 26            |
| 24 horas      | 26 | 23,46      | 8,71                | 6             | 42            |
| 1 semana      | 26 | 17,31      | 4,47                | 12            | 28            |
| 1 mes         | 26 | 17,81      | 2,56                | 12            | 21            |
| 3 meses       | 26 | 16,77      | 3,46                | 10            | 28            |
| 6 meses       | 26 | 17,65      | 4,14                | 12            | 28            |
| 1 año         | 26 | 18,19      | 3,02                | 13            | 23            |
| 2 años        | 26 | 17,15      | 2,56                | 10            | 22            |
| 3 años        | 26 | 17,12      | 2,2                 | 13            | 22            |
| Final         | 26 | 16,81      | 1,96                | 13            | 21            |

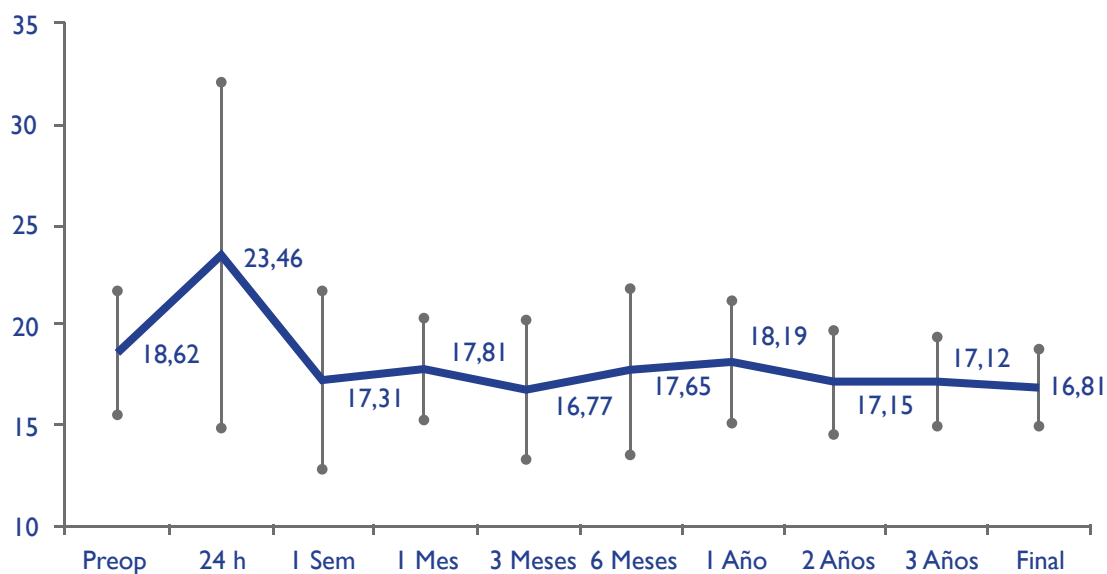


Figura 47. Valores medios de PIO durante el seguimiento (n=26)

La tabla 29 muestra la media de las diferencias de la PIO durante el seguimiento (respecto a la PIO basal, incluyendo casos con o sin tratamiento).

Tabla 29. Media de las diferencias de PIO respecto la basal (sin lavado).

| Descenso de PIO (mmHg) | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p     |
|------------------------|-------|---------------------|---------------------------|----------|-------|
|                        |       |                     | Inferior                  | Superior |       |
| 24 horas               | -4,85 | 9,66                | -8,75                     | -0,95    | 0,017 |
| 1 semana               | 1,31  | 5,6                 | -0,96                     | 3,57     | 0,25  |
| 1 mes                  | 0,81  | 3,62                | -0,65                     | 2,27     | 0,27  |
| 3 meses                | 1,85  | 4,23                | 0,14                      | 3,55     | 0,035 |
| 6 meses                | 0,96  | 5,23                | -1,15                     | 3,08     | 0,36  |
| 1 año                  | 0,42  | 4,16                | -1,26                     | 2,1      | 0,61  |
| 2 años                 | 1,46  | 3,56                | 0,024                     | 2,9      | 0,047 |
| 3 años                 | 1,5   | 3,66                | 0,023                     | 2,98     | 0,047 |
| Final                  | 1,81  | 3,55                | 0,37                      | 3,24     | 0,016 |

Se observa como se produce un aumento significativo de la PIO en la primera visita postoperatoria, mientras que a partir de la visita de la semana se objetiva un descenso de la PIO media, que es significativo en la visita de los tres meses y a partir del segundo año.

A continuación, se realiza el mismo análisis pero respecto a la PIO previa sin tratamiento. La Tabla 30 muestra los valores medios $\pm$ DE de la PIO en cada una de las visitas, cuya representación gráfica se muestra en la figura 48 .

Tabla 30. Valores medios±DE de la PIO en el conjunto de pacientes incluidos en el estudio.

| Seguimiento   | N  | PIO (mmHg) | Desviación Estándar | Mínimo (mmHg) | Máximo (mmHg) |
|---------------|----|------------|---------------------|---------------|---------------|
| Preoperatorio | 26 | 24,31      | 2,41                | 22            | 33            |
| 24 horas      | 26 | 23,46      | 8,71                | 6             | 42            |
| I semana      | 26 | 17,31      | 4,47                | 12            | 28            |
| I mes         | 26 | 17,81      | 2,56                | 12            | 21            |
| 3 meses       | 26 | 16,77      | 3,46                | 10            | 28            |
| 6 meses       | 26 | 17,65      | 4,14                | 12            | 28            |
| I año         | 26 | 18,19      | 3,02                | 13            | 23            |
| 2 años        | 26 | 17,15      | 2,56                | 10            | 22            |
| 3 años        | 26 | 17,12      | 2,2                 | 13            | 22            |
| Final         | 26 | 16,81      | 1,96                | 13            | 21            |

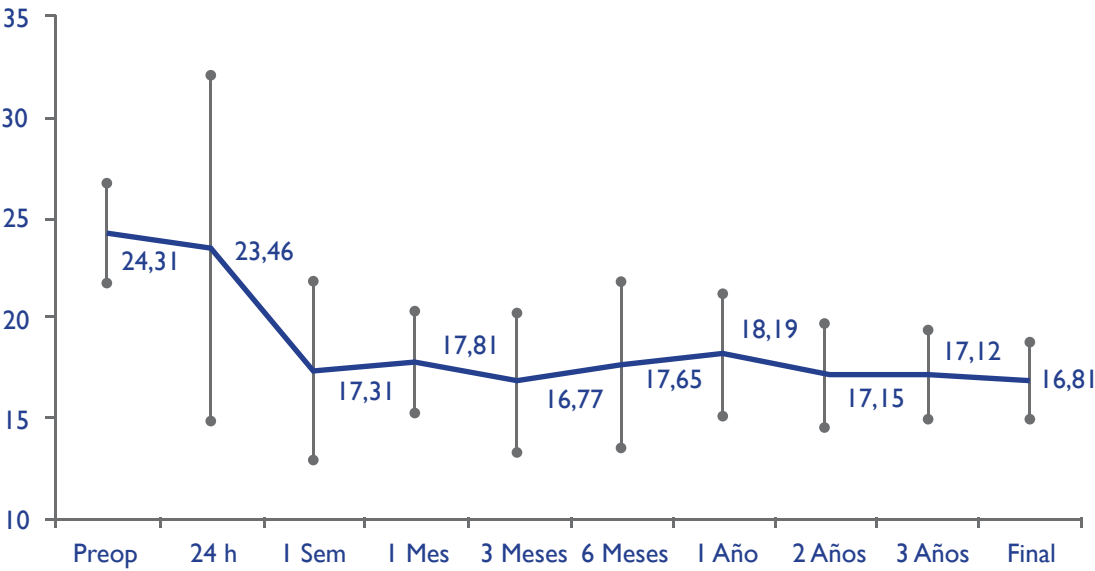


Figura 48. Valores medios de PIO durante el seguimiento (PIO previa tras lavado).

A continuación se muestra la media de las diferencias de la PIO durante el seguimiento respecto a la PIO preoperatoria sin tratamiento, en todos los pacientes incluidos en el estudio (Tabla 31).

**Tabla 31.** Media de la diferencias de PIO respecto a la PIO previa tras lavado.

| Descenso de PIO (mmHg) | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|------------------------|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|                        |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 24 horas               | 0,85  | 9,66                | -3,06                     | 4,75     | 0,66   |
| 1 semana               | 7     | 5,39                | 4,82                      | 9,18     | <0,001 |
| 1 mes                  | 6,5   | 3,78                | 4,97                      | 8,02     | <0,001 |
| 3 meses                | 7,54  | 4,22                | 5,83                      | 9,24     | <0,001 |
| 6 meses                | 6,65  | 5,11                | 4,59                      | 8,72     | <0,001 |
| 1 año                  | 6,11  | 4,32                | 4,37                      | 7,86     | <0,001 |
| 2 años                 | 7,15  | 3,32                | 5,81                      | 8,49     | <0,001 |
| 3 años                 | 7,19  | 3,92                | 5,61                      | 8,77     | <0,001 |
| Final                  | 7,5   | 3,56                | 6,06                      | 8,94     | <0,001 |

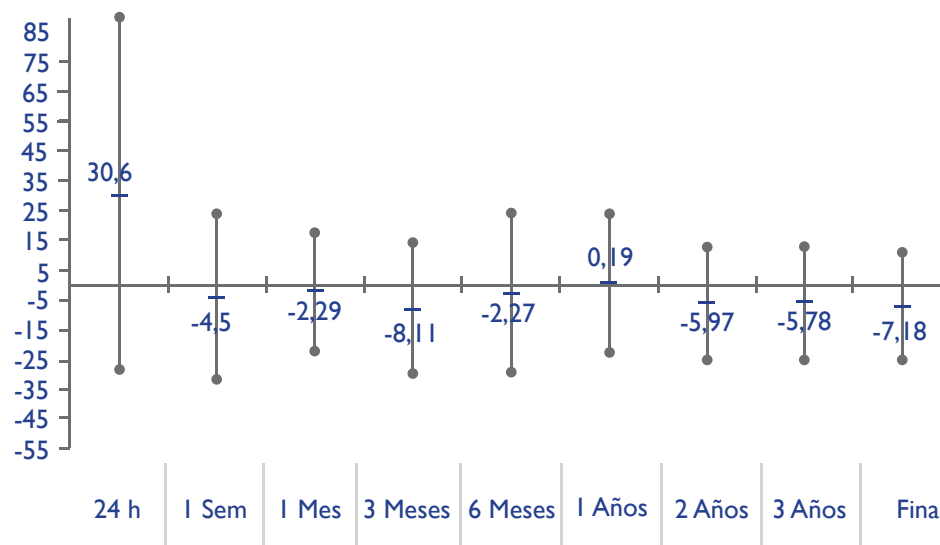
Se observa como, a excepción del primer día tras la cirugía, las diferencias son estadísticamente significativas durante todo el seguimiento. No se debe olvidar que las PIO tras la cirugía incluyen pacientes sin tratamiento y con tratamiento.

Se evaluó también el porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO basal preoperatoria, sin retirada de tratamiento (Tabla 32).

96

**Tabla 32.** Cambios porcentuales de PIO respecto a la PIO preoperatoria (sin lavado).

| % cambio de PIO (mmHg) | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          |
|------------------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|
|                        |    |       |                     | Inferior                  | Superior |
| 24 horas               | 26 | 30,6  | 59,04               | -6,75                     | 54,44    |
| 1 semana               | 26 | -4,5  | 28,31               | -15,94                    | 6,93     |
| 1 mes                  | 26 | -2,29 | 19,59               | -10,2                     | 5,63     |
| 3 meses                | 26 | -8,11 | 22,08               | -17,03                    | 0,81     |
| 6 meses                | 26 | -2,72 | 26,77               | -13,53                    | 8,09     |
| 1 año                  | 26 | 0,19  | 23,72               | -9,39                     | 9,77     |
| 2 años                 | 26 | -5,97 | 18,88               | -13,6                     | 1,65     |
| 3 años                 | 26 | -5,78 | 19,19               | -13,53                    | 1,98     |
| Final                  | 26 | -7,18 | 18,23               | -14,55                    | 0,17     |



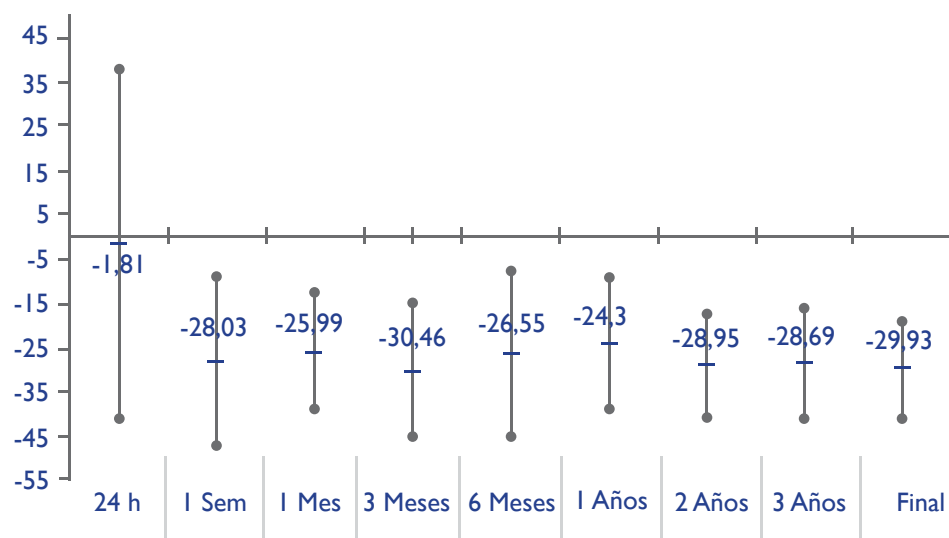
**Figura 49.** Porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO previa (se representa media±desviación estándar).

Del mismo modo, se realizó la determinación del porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO preoperatoria, tras retirar el tratamiento (Tabla 33).

**Tabla 33.** Cambios porcentuales de PIO respecto a la PIO preoperatoria (tras lavado)

| % cambio de PIO (mmHg) | N  | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          |
|------------------------|----|--------|---------------------|---------------------------|----------|
|                        |    |        |                     | Inferior                  | Superior |
| 24 horas               | 26 | -1,81  | 39,62               | -17,82                    | 14,19    |
| 1 semana               | 26 | -28,03 | 19,34               | -35,84                    | -20,22   |
| 1 mes                  | 26 | -25,99 | 13,11               | -31,28                    | -20,7    |
| 3 meses                | 26 | -30,46 | 15,16               | -36,59                    | -24,34   |
| 6 meses                | 26 | -26,55 | 19                  | -34,22                    | -18,87   |
| 1 año                  | 26 | -24,3  | 15,2                | -30,44                    | -18,16   |
| 2 años                 | 26 | -28,95 | 11,92               | -33,76                    | -24,13   |
| 3 años                 | 26 | -28,69 | 12,63               | -33,79                    | -23,56   |
| Final                  | 26 | -29,93 | 10,86               | -34,32                    | -25,54   |





**Figura 50.** Porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO previa (se representa media±desviación estándar).

#### 2.4.2. ESTUDIO DEL NÚMERO DE COLIRIOS ANTIGLAUCOMATOSOS EN TODOS LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO II

Es importante mencionar de nuevo en este punto que no era necesario estar en tratamiento antiglaucomatoso tópico para ser incluido en el estudio II (material y Métodos, página 53), por lo que, a diferencia del estudio I, algunos pacientes no empleaban medicación en el preoperatorio.

Así, el número medio de colirios empleados antes de la cirugía fue de  $1,12 \pm 0,59$  (rango 0-2). Al finalizar el seguimiento, el número medio de fármacos antiglaucomatosos empleados era de  $0,85 \pm 0,78$  (rango 0-2), lo que supone un descenso medio de las medicaciones del  $0,23 \pm 0,81$  ( $P=0,161$ ).

La tabla 34 muestra el número medio de colirios empleados en cada visita, junto al rango, mientras que la figura 51 muestra la evolución del uso de fármacos durante el estudio.

**Tabla 34.** Media±DE de colirios empleados durante el seguimiento.

| Seguimiento   | N ° colirios | Desviación Estándar | Mínimo | Máximo |
|---------------|--------------|---------------------|--------|--------|
| Preoperatorio | 1,08         | 0,56                | 0      | 2      |
| 1 mes         | 0,12         | 0,33                | 0      | 1      |
| 3 meses       | 0,15         | 0,39                | 0      | 1      |
| 6 meses       | 0,27         | 0,67                | 0      | 2      |
| 1 año         | 0,38         | 0,75                | 0      | 2      |
| 2 años        | 0,58         | 0,76                | 0      | 2      |
| 3 años        | 0,85         | 0,78                | 0      | 2      |
| Final         | 0,85         | 0,78                | 0      | 2      |

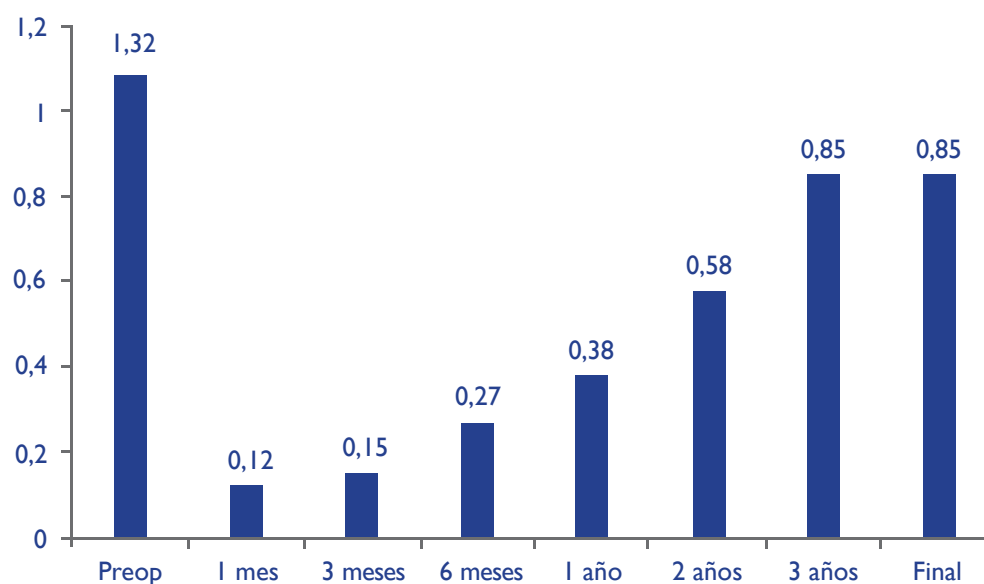


Figura 51. Media de colirios empleados durante el seguimiento (n=26).

En la Tabla 35 se expone la media de las diferencias entre cada visita y la basal.

Tabla 35. Descenso medio del número de colirios respecto al basal.

| Descenso de colirios | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|----------------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|                      |    |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 1 mes                | 26 | 0,96  | 0,6                 | 0,72                      | 1,2      | <0,001 |
| 3 meses              | 26 | 0,92  | 0,63                | 0,67                      | 1,18     | <0,001 |
| 6 meses              | 26 | 0,81  | 0,85                | 0,46                      | 1,15     | <0,001 |
| 1 año                | 26 | 0,69  | 0,84                | 0,35                      | 1,03     | <0,001 |
| 2 años               | 26 | 0,5   | 0,81                | 0,17                      | 0,83     | 0,004  |
| 3 años               | 26 | 0,23  | 0,81                | -0,09                     | 0,56     | 0,161  |
| Final                | 26 | 0,23  | 0,81                | -0,09                     | 0,56     | 0,161  |

La Figura 52 muestra la frecuencia de empleo de medicamentos hipotensores en cada una de las visitas de seguimiento, expresada en la Tabla 36.

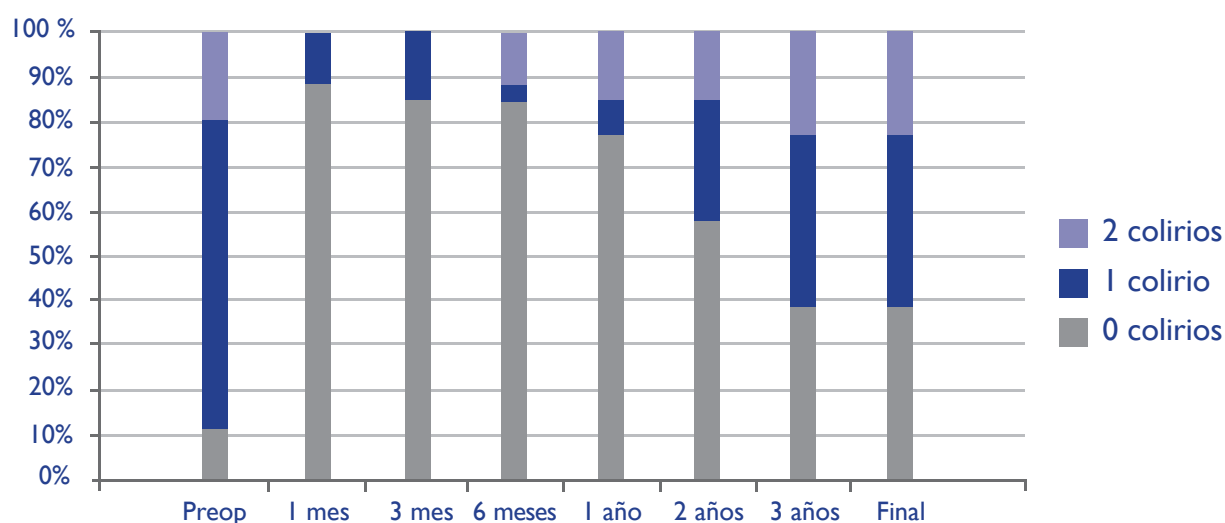


Figura 52. Empleo de medicación hipotensora en cada visita de seguimiento.

Tabla 36. Empleo de medicación hipotensora en cada visita de seguimiento.

| Seguimiento   | N  | 0 colirios | 1 colirio  | 2 colirios |
|---------------|----|------------|------------|------------|
| Preoperatorio | 26 | 3 (11,5%)  | 18 (69,2%) | 5 (19,2%)  |
| 1 mes         | 26 | 23 (88,5%) | 3 (11,5%)  | 0          |
| 3 meses       | 26 | 22 (84,6%) | 4 (15,4%)  | 0          |
| 6 meses       | 26 | 22 (84,6%) | 1 (3,8%)   | 3 (11,5%)  |
| 1 año         | 26 | 20 (76,9%) | 2 (7,7%)   | 4 (15,4%)  |
| 2 años        | 26 | 15 (57,7%) | 7 (26,9%)  | 4 (15,4%)  |
| 3 años        | 26 | 10 (38,5%) | 10 (38,5%) | 6 (23,1%)  |
| Final         | 26 | 10 (38,5%) | 10 (38,5%) | 6 (23,1%)  |

#### 2.4.3. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS EN CADA GRUPO INCLUIDO EN EL ESTUDIO II

A continuación se analiza la evolución de la PIO durante el seguimiento en cada uno de los grupos para, a continuación, comparar sus resultados.

Se debe recordar que las presiones obtenidas tras la cirugía son las que presentaban los pacientes en cada una de las visitas, con o sin tratamiento. Así, conviene analizar al mismo tiempo el número de colirios antiglaucomatosos empleados, pues tiene relevancia evidente sobre los resultados tensionales en cada grupo.

Los resultados tensionales del grupo CATARATA se muestran en la Tabla 37, cuya representación gráfica se incluye en la figura 53. La PIO preoperatoria es aquella obtenida en visita basal, es decir, con tratamiento tópico en aquellos pacientes que lo recibían.

Tabla 37. Datos de PIO y número de colirios en el grupo CATARATA (PIO previa sin lavado).

| Seguimiento   | PIO (mmHg) |      |        |        | Fármacos Hipotensores |      |        |        |
|---------------|------------|------|--------|--------|-----------------------|------|--------|--------|
|               | Media      | DE   | Mínima | Máxima | Media                 | DE   | Mínima | Máxima |
| Preoperatorio | 18,5       | 3,18 | 14     | 24     | 1,08                  | 0,67 | 0      | 2      |
| 24 h          | 26,25      | 8,02 | 16     | 42     |                       |      |        |        |
| I semana      | 17,83      | 4,43 | 12     | 28     |                       |      |        |        |
| I mes         | 19         | 1,41 | 16     | 21     | 0,17                  | 0,39 | 0      | 1      |
| 3 meses       | 18,75      | 3,57 | 14     | 28     | 0,25                  | 0,45 | 0      | 1      |
| 6 meses       | 19,83      | 4,3  | 12     | 28     | 0,42                  | 0,79 | 0      | 2      |
| I año         | 19,58      | 2,39 | 15     | 23     | 0,67                  | 0,89 | 0      | 2      |
| 2 años        | 16,58      | 2,8  | 10     | 22     | 0,83                  | 0,83 | 0      | 2      |
| 3 años        | 16,58      | 1,62 | 14     | 20     | 1,08                  | 0,79 | 0      | 2      |
| Final         | 15,83      | 1,47 | 14     | 19     | 1,08                  | 0,79 | 0      | 2      |

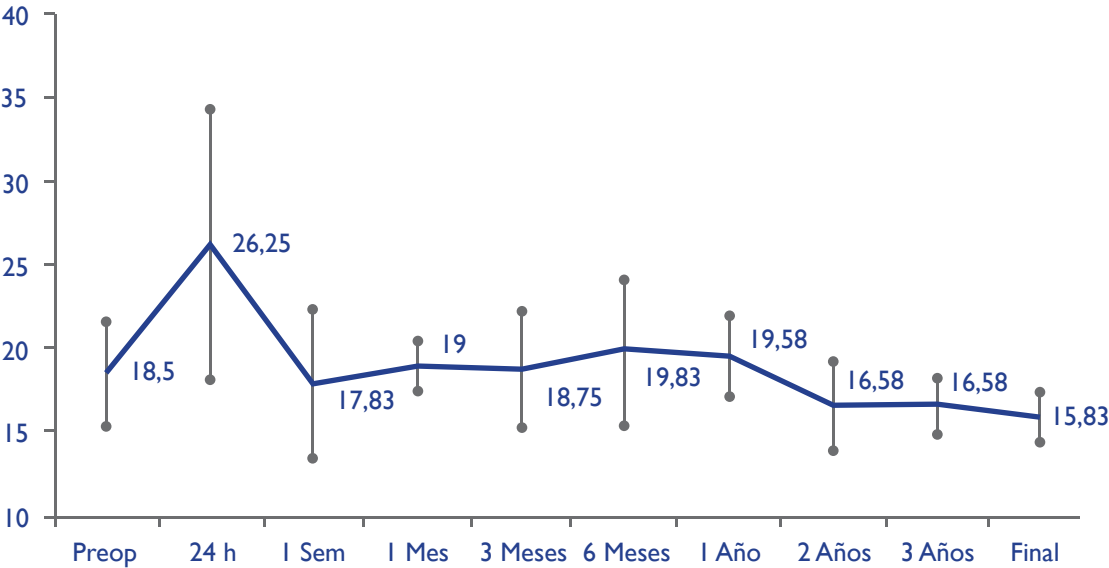


Figura 53. Valores de PIO en grupo CATARATA (PIO previa sin lavado).

La tabla 38 muestra la media de las diferencias de PIO obtenidas en el grupo CATARATA a lo largo del seguimiento, respecto a la PIO previa sin/con tratamiento.

Al igual que en el total de pacientes, evaluamos en el grupo CATARATA el porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO preoperatoria, sin retirada de tratamiento (Tabla 39).

Tabla 38. Media de diferencias en PIO respecto a la PIO previa sin lavado en el grupo CATARATA.

| Descenso de PIO (mmHg) | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p     |
|------------------------|-------|---------------------|---------------------------|----------|-------|
|                        |       |                     | Inferior                  | Superior |       |
| 24 horas               | -7,75 | 9,24                | -13,62                    | -1,88    | 0,014 |
| 1 semana               | 0,67  | 5,84                | -3,041                    | 4,37     | 0,7   |
| 1 mes                  | -0,5  | 3,58                | -2,77                     | 1,77     | 0,64  |
| 3 meses                | -0,25 | 4,61                | -3,18                     | 2,68     | 0,85  |
| 6 meses                | -1,33 | 5,76                | -4,99                     | 2,32     | 0,44  |
| 1 año                  | -1,08 | 4,4                 | -3,88                     | 1,71     | 0,41  |
| 2 años                 | 1,92  | 3,17                | -0,1                      | 3,93     | 0,06  |
| 3 años                 | 1,92  | 3,2                 | 5,61                      | -0,12    | 0,06  |
| Final                  | 2,67  | 3,6                 | 0,38                      | 4,95     | 0,026 |

Tabla 39. Cambios porcentuales de PIO respecto a la PIO preoperatoria (sin lavado) en el grupo CATARATA.

| % cambio de PIO (mmHg) | N  | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          |
|------------------------|----|--------|---------------------|---------------------------|----------|
|                        |    |        |                     | Inferior                  | Superior |
| 24 horas               | 12 | 47,21  | 57,69               | 40,55                     | 83,80    |
| 1 semana               | 12 | -0,34  | 30,31               | -19,6                     | 18,92    |
| 1 mes                  | 12 | 5,7    | 20,33               | -7,22                     | 18,61    |
| 3 meses                | 12 | 3,9    | 24,43               | -11,62                    | 19,43    |
| 6 meses                | 12 | 10,62  | 29,28               | -7,99                     | 29,23    |
| 1 año                  | 12 | 9,37   | 26,62               | -7,54                     | 26,29    |
| 2 años                 | 12 | -9,03  | 17,14               | -19,92                    | 1,86     |
| 3 años                 | 12 | -8,15  | 16,23               | -18,46                    | 2,16     |
| Final                  | 12 | -11,26 | 19,08               | -23,38                    | 0,86     |

La tabla 40 muestra los resultados tensionales del grupo COMBINADA, cuya representación gráfica se incluye en la figura 54.

Tabla 40. Datos de PIO y número de colirios en el grupo COMBINADA (PIO previa sin lavado).

| Seguimiento   | PIO (mmHg) |      |        |        | Fármacos Hipotensores |      |        |        |
|---------------|------------|------|--------|--------|-----------------------|------|--------|--------|
|               | Media      | DE   | Mínima | Máxima | Media                 | DE   | Mínima | Máxima |
| Preoperatorio | 18,71      | 3,12 | 14     | 26     | 1,07                  | 0,47 | 0      | 2      |
| 24 h          | 21,07      | 8,84 | 6      | 36     |                       |      |        |        |
| I semana      | 16,86      | 4,62 | 12     | 24     |                       |      |        |        |
| I mes         | 16,79      | 2,91 | 12     | 21     | 0,07                  | 0,27 | 0      | 1      |
| 3 meses       | 15,07      | 2,34 | 10     | 18     | 0,07                  | 0,27 | 0      | 1      |
| 6 meses       | 15,79      | 3,02 | 12     | 21     | 0,14                  | 0,53 | 0      | 1      |
| I año         | 17         | 3,06 | 13     | 22     | 0,14                  | 0,53 | 0      | 1      |
| 2 años        | 17,64      | 2,24 | 14     | 22     | 0,36                  | 0,63 | 0      | 2      |
| 3 años        | 17,57      | 2,56 | 13     | 22     | 0,64                  | 0,74 | 0      | 2      |
| Final         | 17,64      | 1,98 | 13     | 21     | 0,64                  | 0,74 | 0      | 2      |

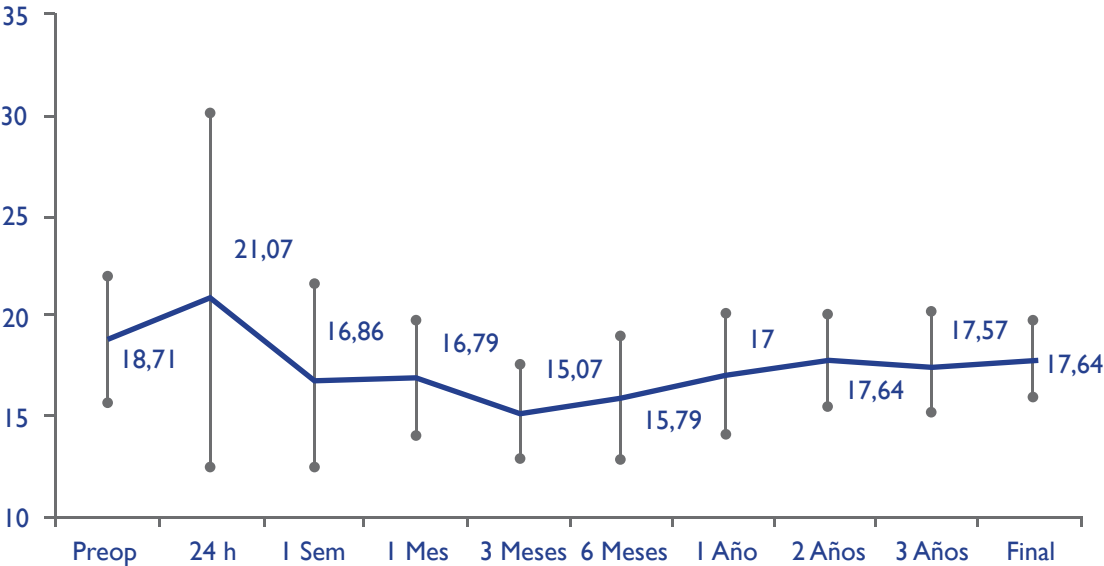


Figura 54. Valores de PIO en grupo COMBINADA (PIO previa sin lavado).

La tabla 41 muestra la media de las diferencias de PIO obtenidas en el grupo COMBINADA a lo largo del seguimiento, respecto a la PIO previa sin/con tratamiento.

Tabla 41. Media de diferencias en PIO respecto a la PIO previa sin lavado en el grupo COMBINADA.

| Descenso de PIO (mmHg) | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p     |
|------------------------|--------|---------------------|---------------------------|----------|-------|
|                        |        |                     | Inferior                  | Superior |       |
| 24 horas               | - 2,24 | 9,63                | -7,92                     | 3,2      | 0,38  |
| 1 semana               | 1,86   | 5,56                | -1,35                     | 5,07     | 0,23  |
| 1 mes                  | 1,93   | 3,38                | -0,026                    | 3,88     | 0,053 |
| 3 meses                | 3,64   | 2,98                | 1,92                      | 5,36     | 0,001 |
| 6 meses                | 2,93   | 3,95                | 0,65                      | 5,21     | 0,016 |
| 1 año                  | 1,71   | 3,6                 | 0,37                      | 3,79     | 0,098 |
| 2 años                 | 1,07   | 3,93                | -1,2                      | 3,34     | 0,33  |
| 3 años                 | 1,14   | 4,09                | -1,22                     | 3,51     | 0,31  |
| Final                  | 1,07   | 3,47                | -0,93                     | 3,08     | 0,27  |

Al igual que en el total de pacientes, se evaluó en el grupo COMBINADA el porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO preoperatoria, sin retirada de tratamiento (Tabla 42).

Tabla 42. Cambios porcentuales de PIO respecto a la PIO preoperatoria (sin lavado).

| % cambio de PIO (mmHg) | N  | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          |
|------------------------|----|--------|---------------------|---------------------------|----------|
|                        |    |        |                     | Inferior                  | Superior |
| 24 horas               | 14 | 16,36  | 58,42               | 10,55                     | 83,86    |
| 1 semana               | 14 | -8,06  | 27,1                | -23,71                    | 7,58     |
| 1 mes                  | 14 | -9,13  | 16,71               | -18,78                    | 0,52     |
| 3 meses                | 14 | -18,41 | 13,61               | -26,67                    | -10,55   |
| 6 meses                | 14 | -14,15 | 18,64               | -24,92                    | -3,39    |
| 1 año                  | 14 | -7,68  | 18,38               | -18,29                    | 2,93     |
| 2 años                 | 14 | -3,36  | 20,51               | -15,2                     | 8,48     |
| 3 años                 | 14 | -3,74  | 21,82               | -16,34                    | 8,86     |
| Final                  | 14 | -3,69  | 17,39               | -13,74                    | 6,35     |

A continuación se muestran los datos de PIO obtenidos en ambos grupos, de forma similar a lo realizado hasta ahora, pero empleando como PIO preoperatoria la PIO obtenida tras el periodo de lavado de los colirios antiglaucomatosos, es decir, PIO sin tratamiento, o tras lavado.

En la tabla 43 se muestran los resultados tensionales del grupo CATARATA, cuya representación gráfica se incluye en la figura 55.

Tabla 43. Datos de PIO y número de colirios en el grupo CATARATA (PIO previa tras lavado).

| Seguimiento   | PIO (mmHg) |      |        |        | Fármacos Hipotensores |      |        |        |
|---------------|------------|------|--------|--------|-----------------------|------|--------|--------|
|               | Media      | DE   | Mínima | Máxima | Media                 | DE   | Mínima | Máxima |
| Preoperatorio | 23,33      | 1,3  | 22     | 26     | 0                     | 0    | 0      | 2      |
| 24 h          | 26,25      | 8,02 | 16     | 42     |                       |      |        |        |
| I semana      | 17,83      | 4,43 | 12     | 28     |                       |      |        |        |
| I mes         | 19         | 1,41 | 16     | 21     | 0,17                  | 0,39 | 0      | 1      |
| 3 meses       | 18,75      | 3,57 | 14     | 28     | 0,25                  | 0,45 | 0      | 1      |
| 6 meses       | 19,83      | 4,3  | 12     | 28     | 0,42                  | 0,79 | 0      | 2      |
| I año         | 19,58      | 2,39 | 15     | 23     | 0,67                  | 0,89 | 0      | 2      |
| 2 años        | 16,58      | 2,8  | 10     | 22     | 0,83                  | 0,83 | 0      | 2      |
| 3 años        | 16,58      | 1,62 | 14     | 20     | 1,08                  | 0,79 | 0      | 2      |
| Final         | 15,83      | 1,47 | 14     | 19     | 1,08                  | 0,79 | 0      | 2      |

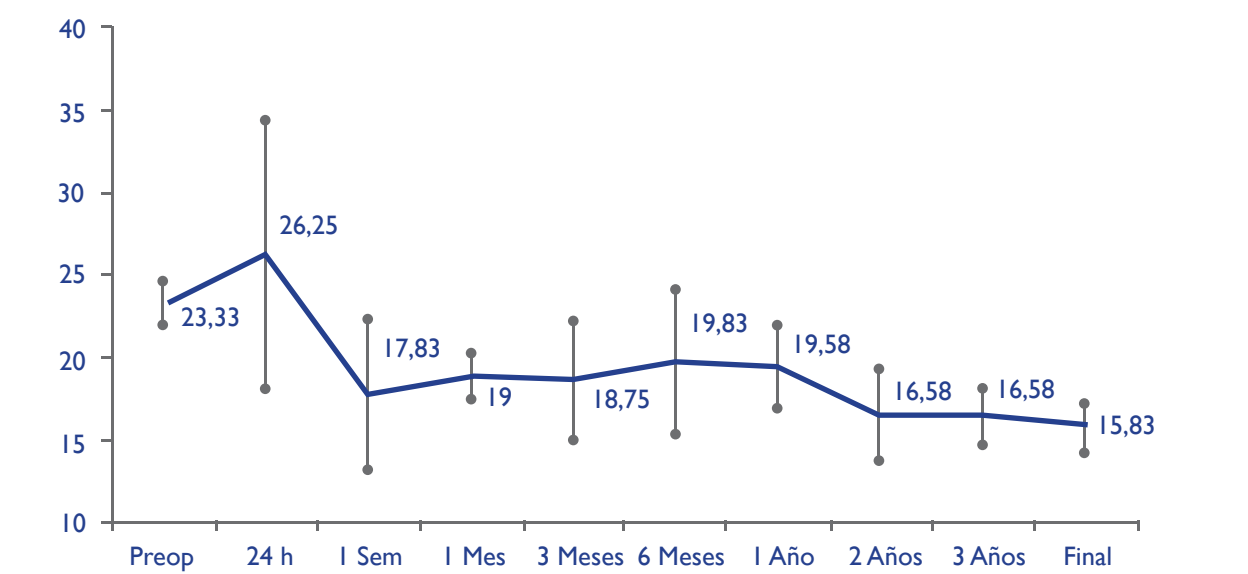


Figura 55. Valores de PIO en grupo CATARATA (PIO previa tras lavado).

La tabla 44 muestra la media de las diferencias de PIO obtenidas en el grupo CATARATA a lo largo del seguimiento, respecto a la PIO previa tras lavado.



Tabla 44. Media de diferencias en PIO respecto a la PIO previa tras lavado en el grupo CATARATA.

| Descenso de PIO (mmHg) | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|------------------------|--------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|                        |        |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 24 horas               | - 2,92 | 7,99                | -8                        | 2,16     | 0,23   |
| 1 semana               | 5,5    | 4,19                | 2,84                      | 8,16     | 0,001  |
| 1 mes                  | 4,33   | 1,72                | 3,24                      | 5,43     | <0,001 |
| 3 meses                | 4,58   | 3,2                 | 2,55                      | 6,62     | <0,001 |
| 6 meses                | 3,5    | 4,34                | 0,74                      | 6,26     | 0,017  |
| 1 año                  | 3,75   | 2,9                 | 1,91                      | 5,59     | 0,001  |
| 2 años                 | 6,75   | 3,02                | 4,83                      | 8,67     | <0,001 |
| 3 años                 | 6,75   | 2,22                | 5,34                      | 8,16     | <0,001 |
| Final                  | 7,5    | 2,43                | 5,96                      | 9,04     | <0,001 |

También se determinó el porcentaje de cambio de la PIO respecto a la PIO previa sin tratamiento (tras lavado) en el grupo CATARATA (Tabla 45).

Tabla 45. Cambios porcentuales de PIO respecto a la PIO preoperatoria (tras lavado).

| % cambio de PIO (mmHg) | N  | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          |
|------------------------|----|--------|---------------------|---------------------------|----------|
|                        |    |        |                     | Inferior                  | Superior |
| 24 horas               | 12 | 12,62  | 34,7                | -9,42                     | 34,67    |
| 1 semana               | 12 | -23,62 | 17,39               | -34,68                    | -12,58   |
| 1 mes                  | 12 | -18,4  | 6,81                | -27,73                    | -14,06   |
| 3 meses                | 12 | -19,74 | 13,18               | -28,11                    | -11,37   |
| 6 meses                | 12 | -14,88 | 17,82               | -26,2                     | -3,55    |
| 1 año                  | 12 | -15,75 | 12,11               | -23,45                    | -8,05    |
| 2 años                 | 12 | -28,79 | 12,61               | -36,81                    | -20,78   |
| 3 años                 | 12 | -28,69 | 8,05                | -33,81                    | -23,57   |
| Final                  | 12 | -31,42 | 8,06                | -36,9                     | -25,96   |

La tabla 46 muestra los resultados tensionales del grupo COMBINADA, cuya representación gráfica se incluye en la figura 56.

Tabla 46. Datos de PIO y número de colirios en el grupo COMBINADA (PIO previa tras lavado).

| Seguimiento   | PIO (mmHg) |      |        |        | Fármacos Hipotensores |      |        |        |
|---------------|------------|------|--------|--------|-----------------------|------|--------|--------|
|               | Media      | DE   | Mínima | Máxima | Media                 | DE   | Mínima | Máxima |
| Preoperatorio | 25,14      | 2,85 | 22     | 33     | 0                     | 0    | 0      | 0      |
| 24 horas      | 21,07      | 8,84 | 6      | 36     | *                     | *    | *      | *      |
| I semana      | 16,86      | 4,62 | 12     | 24     | *                     | *    | *      | *      |
| I mes         | 16,79      | 2,91 | 12     | 21     | 0,07                  | 0,27 | 0      | 1      |
| 3 meses       | 15,07      | 2,34 | 10     | 18     | 0,07                  | 0,27 | 0      | 1      |
| 6 meses       | 15,79      | 3,02 | 12     | 21     | 0,14                  | 0,53 | 0      | 1      |
| I año         | 17         | 3,06 | 13     | 22     | 0,14                  | 0,53 | 0      | 1      |
| 2 años        | 17,64      | 2,24 | 14     | 22     | 0,36                  | 0,63 | 0      | 2      |
| 3 años        | 17,57      | 2,56 | 13     | 22     | 0,64                  | 0,74 | 0      | 2      |
| Final         | 17,64      | 1,98 | 13     | 21     | 0,64                  | 0,74 | 0      | 2      |

\* Dato no recogido.

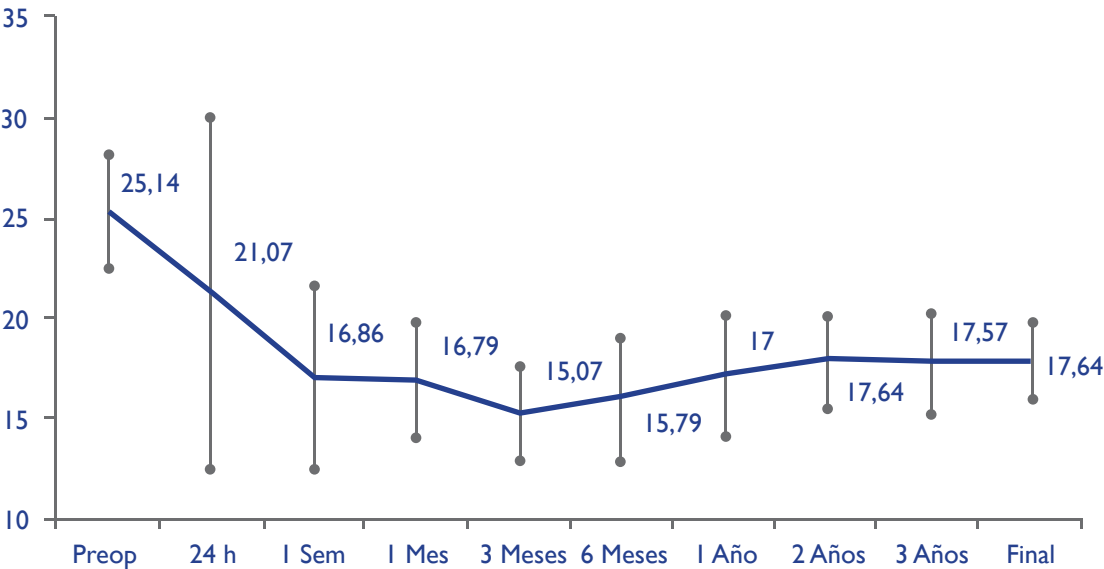


Figura 56. Valores de PIO en grupo COMBINADA (PIO previa tras lavado).

La tabla 47 muestra la media de las diferencias de PIO obtenidas en el grupo COMBINADA a lo largo del seguimiento, respecto a la PIO previa tras lavado.

Tabla 47. Media de diferencias en PIO respecto a la PIO previa tras lavado en el grupo COMBINADA.

| Descenso de PIO (mmHg) | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|------------------------|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|                        |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 24 horas               | 4,07  | 10,06               | -1,73                     | 9,88     | 0,15   |
| 1 semana               | 8,29  | 6,09                | 4,76                      | 11,8     | <0,001 |
| 1 mes                  | 8,36  | 4,11                | 5,99                      | 10,73    | <0,001 |
| 3 meses                | 10,07 | 3,24                | 8,2                       | 11,94    | <0,001 |
| 6 meses                | 9,36  | 4,16                | 6,95                      | 11,76    | <0,001 |
| 1 año                  | 8,14  | 4,38                | 5,61                      | 10,67    | <0,001 |
| 2 años                 | 7,5   | 3,63                | 5,04                      | 9,6      | <0,001 |
| 3 años                 | 7,57  | 5                   | 4,68                      | 10,46    | <0,001 |
| Final                  | 7,5   | 4,4                 | 4,96                      | 10,04    | <0,001 |

Al igual que el otro grupo, determinamos el porcentaje de cambio de la PIO respecto a la PIO previa sin tratamiento (tras lavado) en el grupo COMBINADA (Tabla 48).

Tabla 48. Cambios porcentuales de PIO respecto a la PIO preoperatoria (tras lavado).

| % cambio de PIO (mmHg) | N  | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          |
|------------------------|----|--------|---------------------|---------------------------|----------|
|                        |    |        |                     | Inferior                  | Superior |
| 24 horas               | 14 | -14,19 | 40,53               | -37,6                     | 9,21     |
| 1 semana               | 14 | -31,81 | 20,74               | -43,78                    | -19,83   |
| 1 mes                  | 14 | -32,5  | 13,87               | -40,5                     | -24,49   |
| 3 meses                | 14 | -39,65 | 9,91                | -45,37                    | -33,93   |
| 6 meses                | 14 | -36,55 | 13,86               | -44,56                    | -28,55   |
| 1 año                  | 14 | -31,62 | 13,97               | -39,69                    | -23,56   |
| 2 años                 | 14 | -29,08 | 11,77               | -35,87                    | -22,28   |
| 3 años                 | 14 | -28,68 | 15,87               | -37,85                    | -19,52   |
| Final                  | 14 | -28,64 | 12,66               | -35,96                    | -21,34   |

A continuación se detalla el cambio en el número de colirios empleados en cada grupo a lo largo del seguimiento.

El grupo CATARATA presentó un descenso del número de colirios, pero no significativo a partir del primer año de seguimiento (Figura 57).

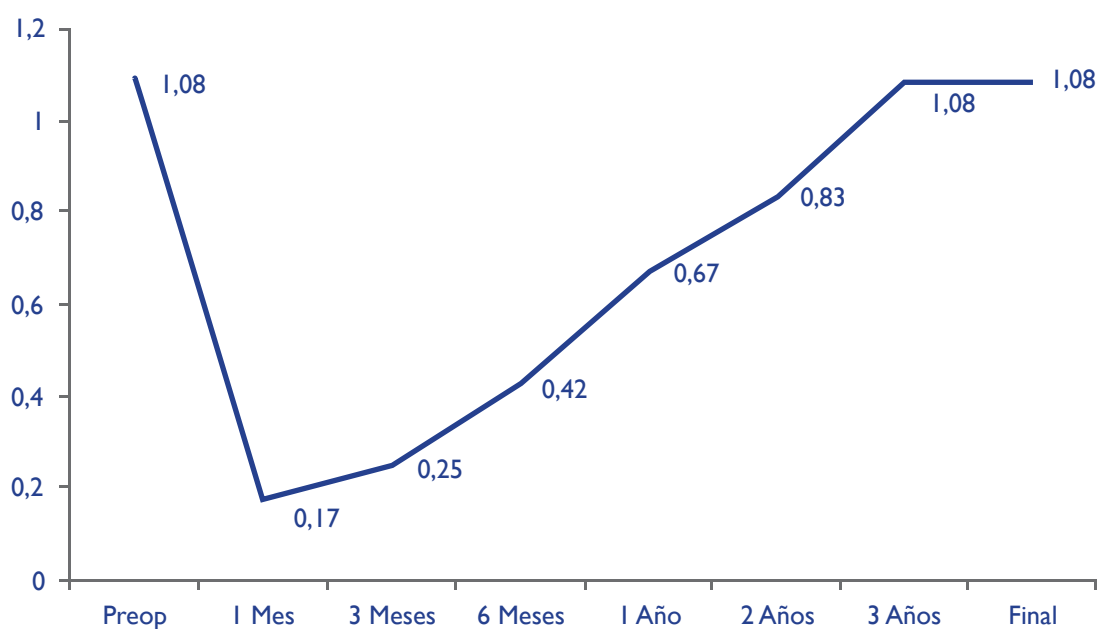


Figura 57. Media de colirios durante el seguimiento en el grupo CATARATA.

La Tabla 49 expone la media de las diferencias entre cada visita y la basal, que fue significativa hasta la visita anual.

Tabla 49. Descenso medio del número de colirios respecto al basal.

| Descenso de colirios | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p     |
|----------------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|-------|
|                      |    |       |                     | Inferior                  | Superior |       |
| 1 mes                | 12 | 0,92  | 0,67                | 0,49                      | 1,34     | 0,001 |
| 3 meses              | 12 | 0,83  | 0,72                | 0,38                      | 1,29     | 0,002 |
| 6 meses              | 12 | 0,67  | 0,98                | 0,041                     | 1,29     | 0,039 |
| 1 año                | 12 | 0,42  | 0,9                 | -0,15                     | 0,99     | 0,137 |
| 2 años               | 12 | 0,25  | 0,75                | -0,23                     | 0,73     | 0,275 |
| 3 años               | 12 | 0     | 0,74                | -0,47                     | 0,47     | 1     |
| Final                | 12 | 0     | 0,74                | -0,47                     | 0,47     | 1     |

La Figura 58 muestra la frecuencia de empleo de medicamentos hipotensores en cada una de las visitas de seguimiento, expresada en la Tabla 50.

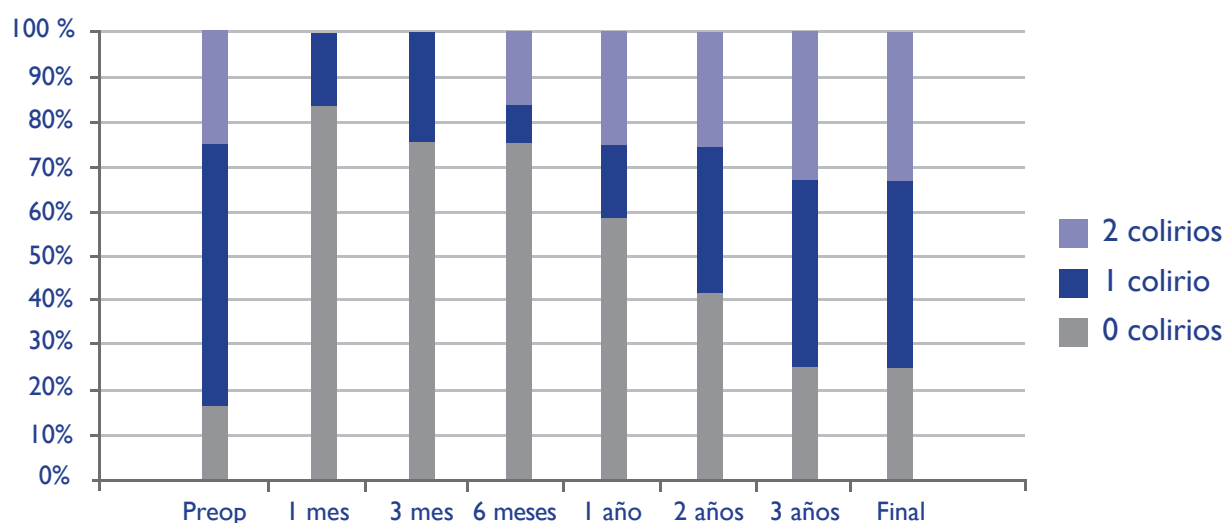


Figura 58. Empleo de medicación hipotensora en cada visita de seguimiento en el grupo CATARATA.

Tabla 50. Empleo de medicación hipotensora en cada visita de seguimiento en el grupo CATARATA.

| Seguimiento   | N  | 0 colirios | 1 colirio | 2 colirios |
|---------------|----|------------|-----------|------------|
| Preoperatorio | 12 | 2 (16,7%)  | 7 (58,3%) | 3 (25%)    |
| 1 mes         | 12 | 10 (83,3%) | 2 (16,7%) | 0          |
| 3 meses       | 12 | 9 (75%)    | 3 (25%)   | 0          |
| 6 meses       | 12 | 9 (75%)    | 1 (8,3%)  | 2 (17,7%)  |
| 1 año         | 12 | 7 (58,3%)  | 2 (16,7%) | 3 (25%)    |
| 2 años        | 12 | 5 (41,7%)  | 4 (33,3%) | 3 (25%)    |
| 3 años        | 12 | 3 (25%)    | 5 (41,7%) | 4 (33,3%)  |
| Final         | 12 | 3 (25%)    | 5 (41,7%) | 4 (33,3%)  |

A continuación se muestra de forma gráfica el número medio de colirios empleados a lo largo del seguimiento en el grupo COMBINADA (Figura 59).

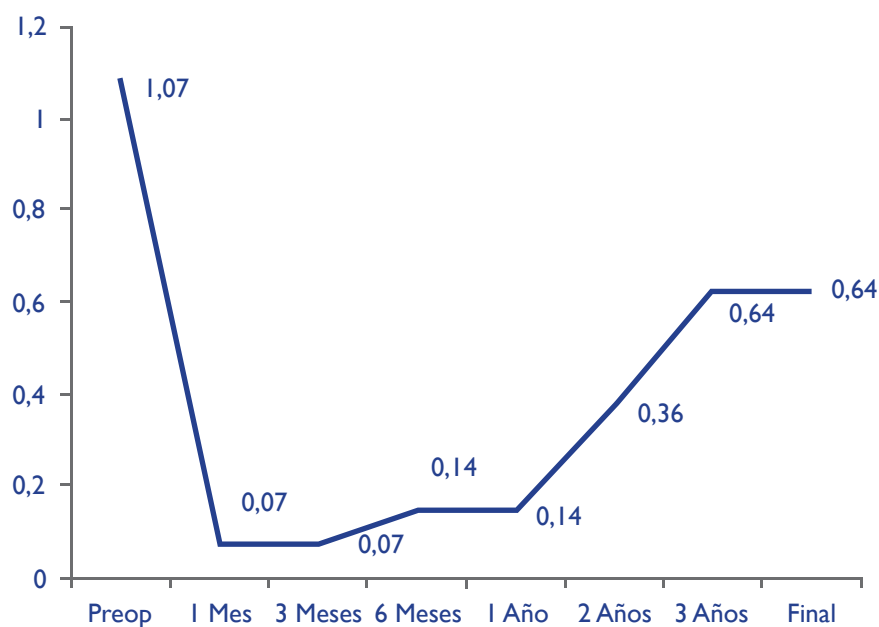


Figura 59. Media de colirios durante el seguimiento en el grupo COMBINADA.

La Tabla 51 expone la media de las diferencias entre cada visita y la basal, que fue significativa hasta el segundo año de seguimiento, y con tendencia a la significación a partir de entonces.

Tabla 51. Descenso medio del número de colirios respecto al basal en el grupo COMBINADA.

| Descenso de PIO (mmHg) | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia Inferior | Superior | p      |
|------------------------|----|-------|---------------------|------------------------------------|----------|--------|
| 1 mes                  | 14 | 1     | 0,55                | 0,68                               | 1,32     | <0,001 |
| 3 meses                | 14 | 1     | 0,55                | 0,68                               | 1,32     | <0,001 |
| 6 meses                | 14 | 0,93  | 0,73                | 0,51                               | 1,35     | <0,001 |
| 1 año                  | 14 | 0,93  | 0,73                | 0,51                               | 1,35     | <0,001 |
| 2 años                 | 14 | 0,71  | 0,82                | 0,24                               | 1,2      | 0,006  |
| 3 años                 | 14 | 0,43  | 0,85                | -0,06                              | 0,92     | 0,082  |
| Final                  | 14 | 0,43  | 0,85                | -0,06                              | 0,92     | 0,082  |

La Figura 60 muestra la frecuencia de empleo de medicamentos hipotensores en cada una de las visitas de seguimiento, expresada en la Tabla 52 .

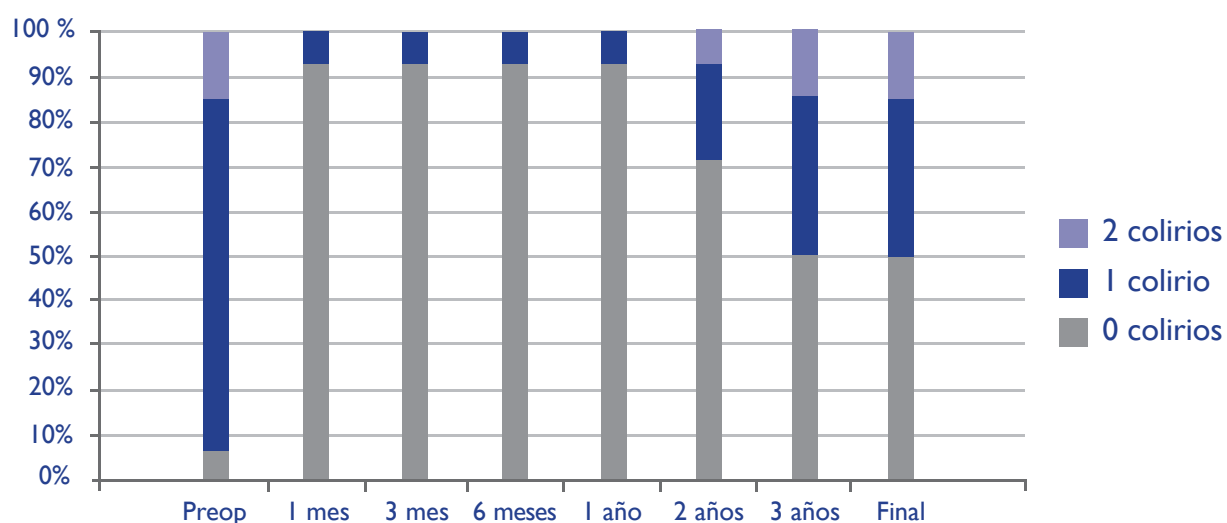


Figura 60. Empleo de medicación hipotensora en cada visita de seguimiento en el grupo COMBINADA.

Tabla 52. Empleo de medicación hipotensora en cada visita de seguimiento en el grupo COMBINADA.

| Seguimiento   | N  | 0 colirios | 1 colirio  | 2 colirios |
|---------------|----|------------|------------|------------|
| Preoperatorio | 14 | 1 (7,1%)   | 11 (78,6%) | 2 (14,3%)  |
| 1 mes         | 14 | 13 (92,9%) | 1 (7,1%)   | 0          |
| 3 meses       | 14 | 13 (92,9%) | 1 (7,1%)   | 0          |
| 6 meses       | 14 | 13 (92,9%) | 1 (7,1%)   | 0          |
| 1 año         | 14 | 13 (92,9%) | 1 (7,1%)   | 0          |
| 2 años        | 14 | 10 (71,4%) | 3 (21,4%)  | 1 (7,1%)   |
| 3 años        | 14 | 7 (50%)    | 5 (35,7%)  | 2 (14,3%)  |
| Final         | 14 | 7 (50%)    | 5 (35,7%)  | 2 (14,3%)  |

#### 2.4.4. COMPARACIÓN DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS ENTRE CADA GRUPO

A continuación, se muestran unidos los datos de ambos grupos (Tabla 53), así como las figuras 61 y 62 que muestran el cambio de la PIO a lo largo del seguimiento en ambos grupos.

Tabla 53. Datos de PIO y número de colirios en ambos grupos (PIO previa sin lavado).

| Seguimiento   | PIO (mmHg) |      |           |      | FÁRMACOS HIPOTENSORES |      |           |      |
|---------------|------------|------|-----------|------|-----------------------|------|-----------|------|
|               | CATARATA   |      | COMBINADA |      | CATARATA              |      | COMBINADA |      |
|               | Media      | DE   | Media     | DE   | Media                 | DE   | Media     | DE   |
| Preoperatorio | 18,5       | 3,18 | 18,62     | 3,1  | 1,08                  | 0,67 | 1,07      | 0,47 |
| 24 horas      | 26,25      | 8,02 | 21,07     | 8,84 | *                     | *    | *         | *    |
| I semana      | 17,83      | 4,43 | 16,86     | 4,62 | *                     | *    | *         | *    |
| I mes         | 19         | 1,41 | 16,79     | 2,91 | 0,17                  | 0,39 | 0,07      | 0,27 |
| 3 meses       | 18,75      | 3,57 | 15,07     | 2,34 | 0,25                  | 0,45 | 0,07      | 0,27 |
| 6 meses       | 19,83      | 4,3  | 15,79     | 3,02 | 0,42                  | 0,79 | 0,14      | 0,53 |
| I año         | 19,58      | 2,39 | 17        | 3,06 | 0,67                  | 0,89 | 0,14      | 0,53 |
| 2 años        | 16,58      | 2,8  | 17,64     | 2,24 | 0,83                  | 0,83 | 0,36      | 0,63 |
| 3 años        | 16,58      | 1,62 | 17,57     | 2,56 | 1,08                  | 0,79 | 0,64      | 0,74 |
| Final         | 15,83      | 1,47 | 17,64     | 1,98 | 1,08                  | 0,79 | 0,64      | 0,74 |

\* Dato no recogido.

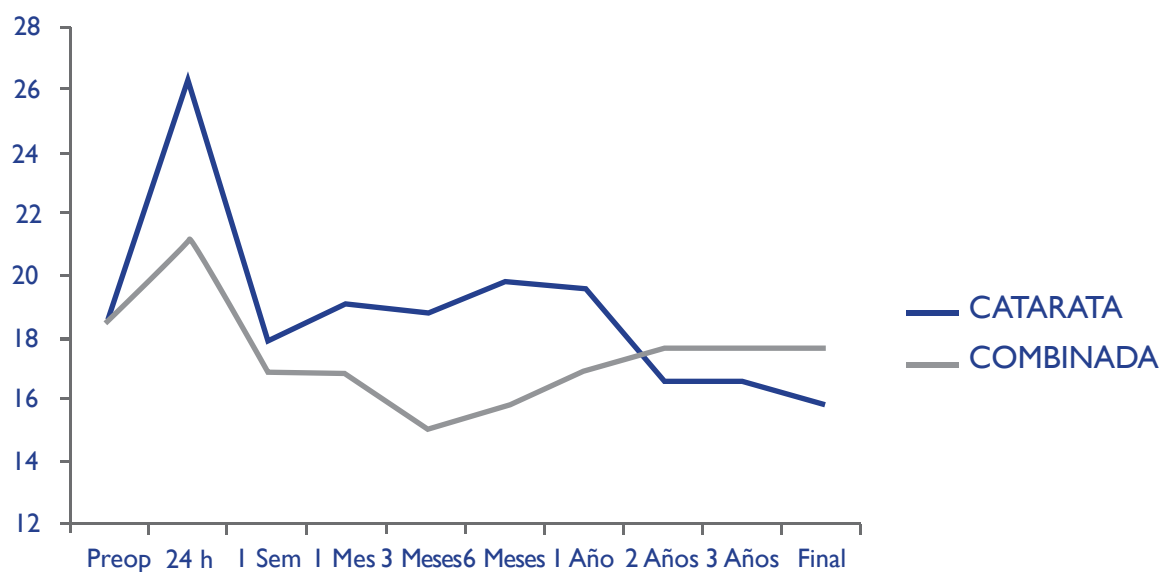


Figura 61. Media de la PIO de ambos grupos durante el seguimiento (PIO previa sin lavado).



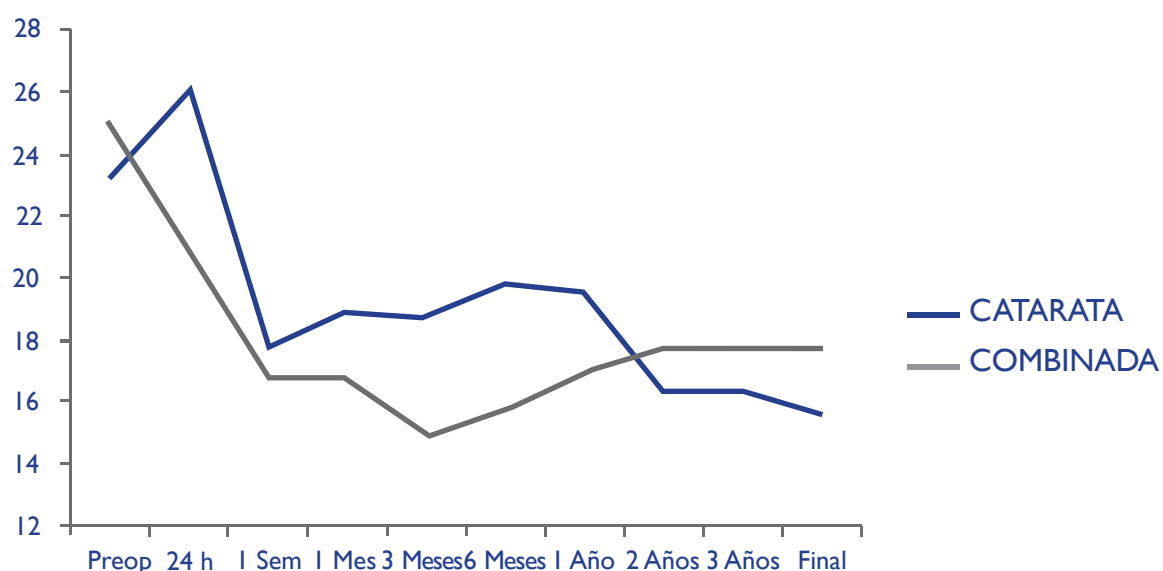


Figura 62. Media de la PIO de ambos grupos durante el seguimiento (PIO previa tras lavado).

Comparando los resultados tensionales de ambos grupos, en cada una de las visitas del seguimiento mediante la prueba t de Student, se apreció como existen diferencias significativas a favor del grupo COMBINADA desde la visita del primer mes hasta la del primer año. Teniendo en cuenta los resultados de la visita final, en cambio, la diferencia significativa es a favor del grupo CATARATA (Tabla 54).

Tabla 54. Comparación de los resultados tensionales en cada grupo en cada visita del seguimiento.

| PIO      | CIRUGÍA    |            | Diferencia absoluta de las medidas (IC95%) | p     |
|----------|------------|------------|--|-------|
|          | Catarata   | Combinada  |  |       |
| Basal    | 18,5±3,18  | 18,71±3,12 | 0,21 (-2,77/2,34)                          | 0,86  |
| 24 horas | 26,25±8,02 | 21,07±8,84 | 5,18 (-1,71/12,06)                         | 0,13  |
| 1 semana | 17,83±4,43 | 16,86±4,62 | 0,98 (-2,7/4,66)                           | 0,59  |
| 1 mes    | 19±1,41    | 16,79±2,91 | 2,21 (0,38/4,05)                           | 0,021 |
| 3 meses  | 18,75±3,57 | 15,07±2,34 | 3,68 (1,27/6,09)                           | 0,004 |
| 6 meses  | 19,83±4,3  | 15,79±3,02 | 4,05 (1,07/7,02)                           | 0,01  |
| 1 año    | 19,58±2,39 | 17±3,06    | 2,58 (0,33/4,84)                           | 0,026 |
| 2 años   | 16,58±2,8  | 17,64±2,24 | -1,06 (-3,13/1,01)                         | 0,3   |
| 3 años   | 16,58±1,62 | 17,57±2,56 | - 0,99 (-2,76/0,78)                        | 0,26  |
| Final    | 15,83±1,47 | 17,64±1,98 | -1,81 (-3,24/-0,37)                        | 0,016 |

Se debe analizar también la tendencia de los datos durante el seguimiento, sin considerarlos independientes en cada visita. Para ello se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA).

Considerando la PIO previa basal (aquella obtenida antes de retirar el tratamiento en aquellos pacientes que usaban colirios antiglaucomatosos) se observa una diferencia significativa a favor del grupo CATARATA, con una diferencia media de 1,93 mmHg (0,47/3,39), P= 0,012. Se analizó si la edad de los pacientes o el número de colirios previos eran factores que modifican estos

resultados, no encontrándose significación de ambos en el resultado. En cambio, si introducíamos el número de colirios a los dos y tres años, la diferencia a favor del grupo CATARATA en los resultados tensionales, 1,39 mmHg (-0,8/2,86) dejaba de ser significativa, P=0,062.

Se realizó el mismo análisis considerando la PIO tras lavado, obteniendo una diferencia significativa a favor del grupo CATARATA de 1,73 mmHg (0,35/3,11), P=0,016. Del mismo modo, la edad o el número de colirios previos no influían en los resultados.

Se puede también comparar el porcentaje de cambio de PIO respecto a la PIO previa sin lavado entre ambos grupos (Tabla 55 y figura 63).

Tabla 55. Porcentaje de cambio de PIO y fármacos hipotensores en ambos grupos.

| Seguimiento | % Cambio de PIO (mmHg) |       |           |       | FÁRMACOS HIPOTENSORES |      |           |      |
|-------------|------------------------|-------|-----------|-------|-----------------------|------|-----------|------|
|             | CATARATA               |       | COMBINADA |       | CATARATA              |      | COMBINADA |      |
|             | Media                  | DE    | Media     | DE    | Media                 | DE   | Media     | DE   |
| 24 horas    | 47,21                  | 57,69 | 16,36     | 58,42 |                       |      |           |      |
| 1 semana    | -0,34                  | 30,31 | -8,06     | 27,1  |                       |      |           |      |
| 1 mes       | 5,7                    | 20,33 | -9,13     | 16,71 | 0,17                  | 0,39 | 0,07      | 0,27 |
| 3 meses     | 3,9                    | 24,43 | -18,41    | 13,61 | 0,25                  | 0,45 | 0,07      | 0,27 |
| 6 meses     | 10,62                  | 29,28 | -14,15    | 18,64 | 0,42                  | 0,79 | 0,14      | 0,53 |
| 1 año       | 9,37                   | 26,62 | -7,68     | 18,38 | 0,67                  | 0,89 | 0,14      | 0,53 |
| 2 años      | -9,03                  | 17,14 | -3,36     | 20,51 | 0,83                  | 0,83 | 0,36      | 0,63 |
| 3 años      | -8,15                  | 16,23 | -3,74     | 21,82 | 1,08                  | 0,79 | 0,64      | 0,74 |
| Final       | -11,26                 | 19,08 | -3,69     | 17,39 | 1,08                  | 0,79 | 0,64      | 0,74 |

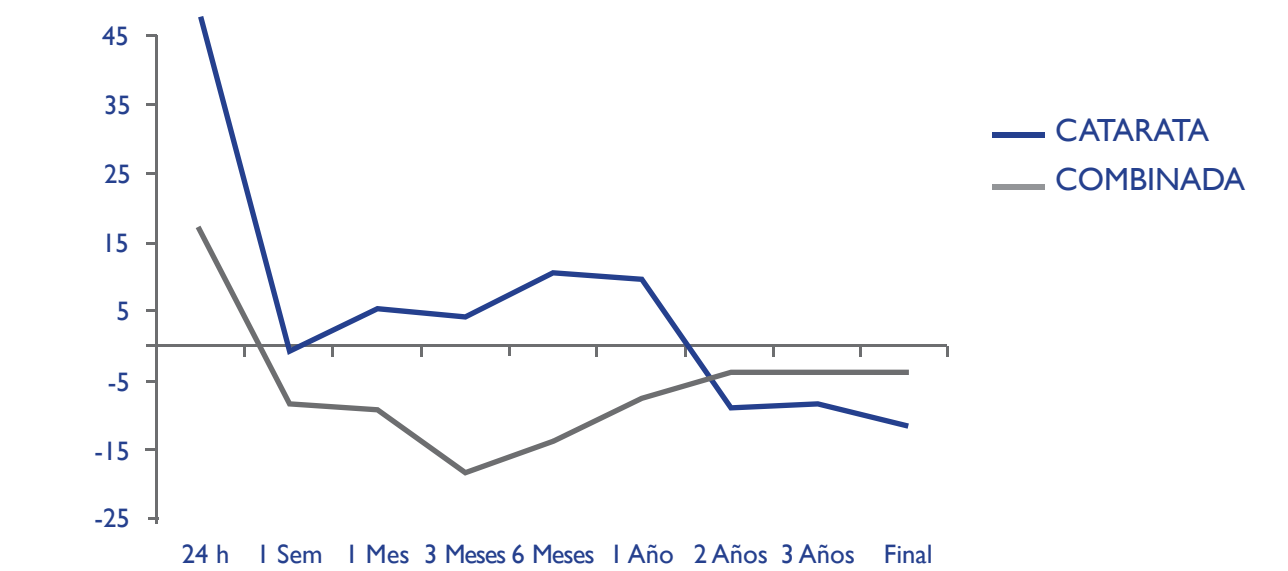


Figura 63. Comparación del porcentaje de cambio de la PIO respecto a la previa (sin lavado) en ambos grupos.

La diferencia entre el porcentaje de cambio de la PIO entre ambos grupos fue significativo a favor del grupo COMBINADA en el mes 3 y 6 de seguimiento, con tendencia a la significación al mes y al año (Tabla 56).

**Tabla 56.** Comparación del cambio de la PIO (respecto a la previa sin lavado) entre ambos grupos.

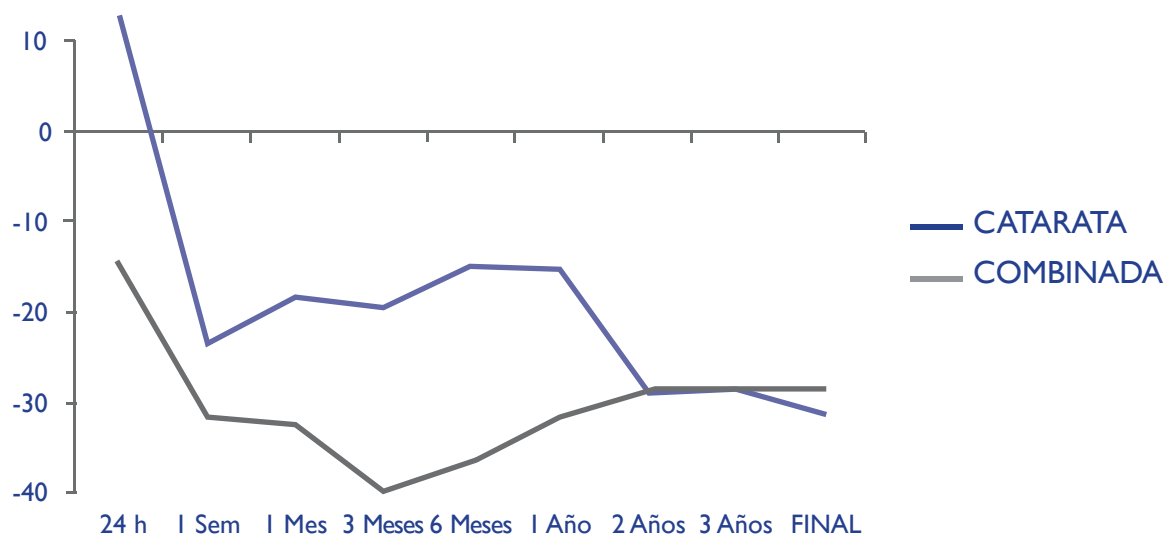
| PIO      | CIRUGÍA      |              | Diferencia absoluta de las medidas (IC95%) | p     |
|----------|--------------|--------------|--|-------|
|          | CATARATA     | COMBINADA    |  |       |
| 24 horas | 47,21±57,69  | 16,36±58,42  | 30,84 (-16,32/78)                          | 0,19  |
| 1 semana | -0,34±30,31  | -8,06±27,1   | 7,72 (-15,52/30,96)                        | 0,49  |
| 1 mes    | 5,7±20,33    | -9,13±16,71  | 14,83 (-0,16/29,81)                        | 0,052 |
| 3 meses  | 3,9±24,43    | -18,41±13,61 | 22,31 (6,61/38,01)                         | 0,007 |
| 6 meses  | 10,62±29,28  | -14,15±18,64 | 24,78 (5,2/39,08)                          | 0,015 |
| 1 año    | 9,37±26,62   | -7,68±18,38  | 17,05 (-1,24/35,35)                        | 0,066 |
| 2 años   | -9,03±17,14  | -3,36±20,51  | -5,67 (-21,13/9,79)                        | 0,457 |
| 3 años   | -8,15±16,23  | -3,74±21,82  | -4,4 (-20,20/11,4)                         | 0,571 |
| Final    | -11,26±19,08 | -3,69±17,39  | -7,57 (-22,49/7,35)                        | 0,301 |

Del mismo modo, se realizó la comparación del porcentaje de cambio de la PIO respecto a la PIO previa tras lavado entre ambos grupos (Tabla 57 y figura 64).

116

**Tabla 57.** Comparación del cambio de la PIO (respecto a la previa tras lavado) entre ambos grupos.

| Seguimiento | % Cambio de PIO (mmHg) |       |           |       | FÁRMACOS HIPOTENSORES |      |           |      |
|-------------|------------------------|-------|-----------|-------|-----------------------|------|-----------|------|
|             | CATARATA               |       | COMBINADA |       | CATARATA              |      | COMBINADA |      |
|             | Media                  | DE    | Media     | DE    | Media                 | DE   | Media     | DE   |
| 24 horas    | 12,62                  | 34,7  | -14,19    | 40,53 |                       |      |           |      |
| 1 semana    | -23,62                 | 17,39 | -31,81    | 20,74 |                       |      |           |      |
| 1 mes       | -18,4                  | 6,81  | -32,5     | 13,87 | 0,17                  | 0,39 | 0,07      | 0,27 |
| 3 meses     | -19,74                 | 13,18 | -39,65    | 9,91  | 0,25                  | 0,45 | 0,07      | 0,27 |
| 6 meses     | -14,88                 | 17,82 | -36,55    | 13,86 | 0,42                  | 0,79 | 0,14      | 0,53 |
| 1 año       | -15,75                 | 12,11 | -31,62    | 13,97 | 0,67                  | 0,89 | 0,14      | 0,53 |
| 2 años      | -28,79                 | 12,61 | -29,08    | 11,77 | 0,83                  | 0,83 | 0,36      | 0,63 |
| 3 años      | -28,69                 | 8,05  | -28,68    | 15,87 | 1,08                  | 0,79 | 0,64      | 0,74 |
| Final       | -31,42                 | 8,06  | -28,64    | 12,66 | 1,08                  | 0,79 | 0,64      | 0,74 |



**Figura 64.** Comparación del porcentaje de cambio de la PIO respecto a la previa (tras lavado) en ambos grupos.

La diferencia entre el porcentaje de cambio de la PIO entre ambos grupos fue significativo a favor del grupo COMBINADA entre el mes y el año de seguimiento (Tabla 58).

**Tabla 58.** Comparación del cambio de la PIO (respecto a la previa tras lavado) entre ambos grupos.

| PIO      | CIRUGÍA      |              | Diferencia absoluta de las medidas (IC95%) | p      |
|----------|--------------|--------------|--|--------|
|          | CATARATA     | COMBINADA    |  |        |
| 24 horas | 12,62±34,7   | -14,19±40,53 | 26,81 (-4,01/57,64)                        | 0,085  |
| 1 semana | -23,63±17,39 | -31,81±20,74 | 8,18 (-7,47/23,83)                         | 0,29   |
| 1 mes    | -18,4±6,82   | -32,5±13,87  | 14,1 (5/23,19)                             | 0,004  |
| 3 meses  | -19,74±13,18 | -39,65±9,91  | 19,91 (10,55/29,27)                        | <0,001 |
| 6 meses  | -14,88±17,82 | -36,55±13,86 | 21,67 (8,85/34,51)                         | 0,002  |
| 1 año    | -15,75±12,12 | -31,62±13,97 | 15,88 (5,2/26,55)                          | 0,005  |
| 2 años   | -28,79±12,61 | -29,08±11,77 | 0,28 (-9,59/10,18)                         | 0,95   |
| 3 años   | -28,69±8,05  | -28,68±15,87 | -0,008 (-10,48/10,46)                      | 0,99   |
| Final    | -31,43±8,61  | -28,65±12,66 | -2,78 (-11,7/6,14)                         | 0,526  |

En cuanto al número de colirios antiglaucomatosos empleados por los pacientes durante el seguimiento (mostrados de forma gráfica separados por grupo en las figura 65 y 66 y en la tabla 59), se observa una diferencia no significativa durante todo el seguimiento a favor del grupo COMBINADA, pues emplea menor número medio de colirios (Tabla 60), encontrándose tendencia a la significación al año de seguimiento.

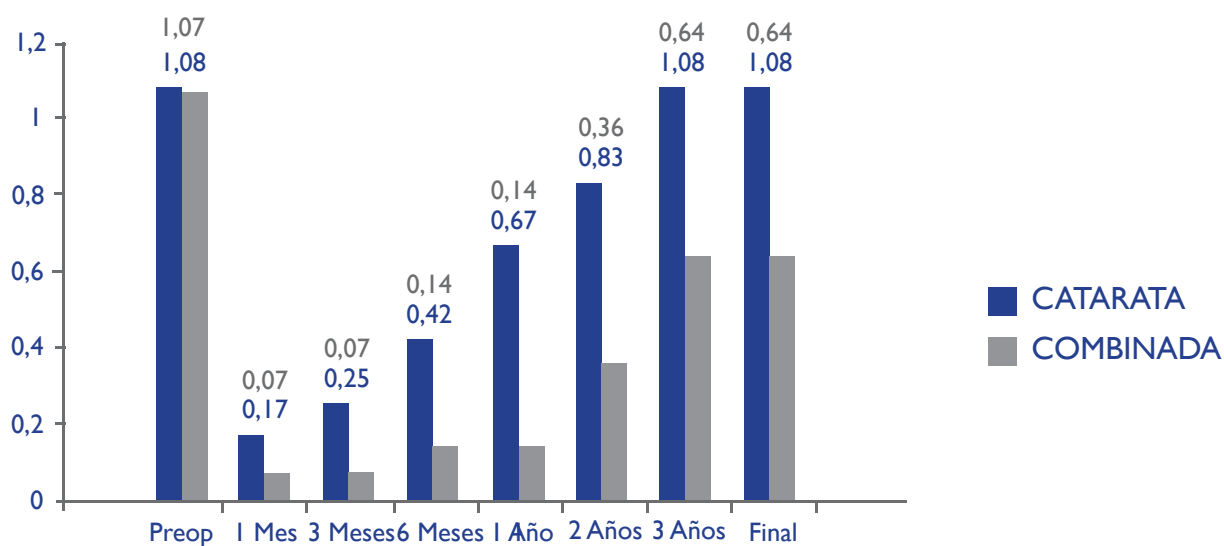


Figura 65. Media de colirios antiglaucomatosos empleados por cada grupo durante el seguimiento.

Tabla 59. Media de colirios y frecuencias de cada grupo a lo largo del seguimiento.

| Seguimiento   | CATARATA |      |       |       |       | COMBINADA |      |       |       |       |
|---------------|----------|------|-------|-------|-------|-----------|------|-------|-------|-------|
|               | Media    | DE   | 0 col | 1 col | 2 col | Media     | DE   | 0 col | 1 col | 2 col |
| Preoperatorio | 1,08     | 0,67 | 16,7  | 58,3  | 25    | 1,07      | 0,47 | 7,1   | 78,6  | 14,3  |
| 1 mes         | 0,17     | 0,39 | 83,3  | 16,7  | 0     | 0,07      | 0,27 | 92,9  | 7,1   | 0     |
| 3 meses       | 0,25     | 0,45 | 75    | 25    | 0     | 0,07      | 0,27 | 92,9  | 7,1   | 0     |
| 6 meses       | 0,42     | 0,79 | 75    | 8,3   | 16,7  | 0,14      | 0,53 | 92,9  | 7,1   | 0     |
| 1 año         | 0,67     | 0,89 | 58,3  | 16,7  | 25    | 0,14      | 0,53 | 92,9  | 7,1   | 0     |
| 2 años        | 0,83     | 0,83 | 41,7  | 33,3  | 25    | 0,36      | 0,63 | 71,4  | 21,4  | 7,1   |
| 3 años        | 1,08     | 0,79 | 25    | 41,7  | 33,3  | 0,64      | 0,74 | 50    | 35,7  | 14,3  |
| Final         | 1,08     | 0,79 | 25    | 41,7  | 33,3  | 0,64      | 0,74 | 50    | 35,7  | 14,3  |

Tabla 60. Comparación del número medio de colirios empleados por cada grupo durante el seguimiento.

| Fármacos Hipot | CIRUGÍA   |           | Diferencia absoluta de las medidas (IC95%) | p     |
|----------------|-----------|-----------|--|-------|
|                | CATARATA  | COMBINADA |  |       |
| Basal          | 1,08±0,67 | 1,07±0,47 | 0,012 (-0,45/-0,48)                        | 0,96  |
| 1 mes          | 0,17±0,39 | 0,07±0,27 | 0,095 (-0,17/0,36)                         | 0,47  |
| 3 meses        | 0,25±0,45 | 0,07±0,27 | 0,18 (-0,12/0,47)                          | 0,22  |
| 6 meses        | 0,42±0,79 | 0,14±0,53 | 0,27 (-0,27/0,81)                          | 0,31  |
| 1 año          | 0,67±0,89 | 0,14±0,53 | 0,52 (-0,09/1,14)                          | 0,092 |
| 2 años         | 0,83±0,83 | 0,36±0,63 | 0,48 (-0,12/1,07)                          | 0,11  |
| 3 años         | 1,08±0,79 | 0,64±0,74 | 0,44 (-0,18/1,06)                          | 0,16  |
| Final          | 1,08±0,79 | 0,64±0,74 | 0,44 (-0,18/1,06)                          | 0,16  |

El análisis de varianza objetiva una diferencia a favor del grupo COMBINADA, que emplea 0,286 colirios menos (-0,095/0,666),  $P=0,134$ . La edad de los pacientes no influye en tales resultados, obteniendo una significación idéntica.

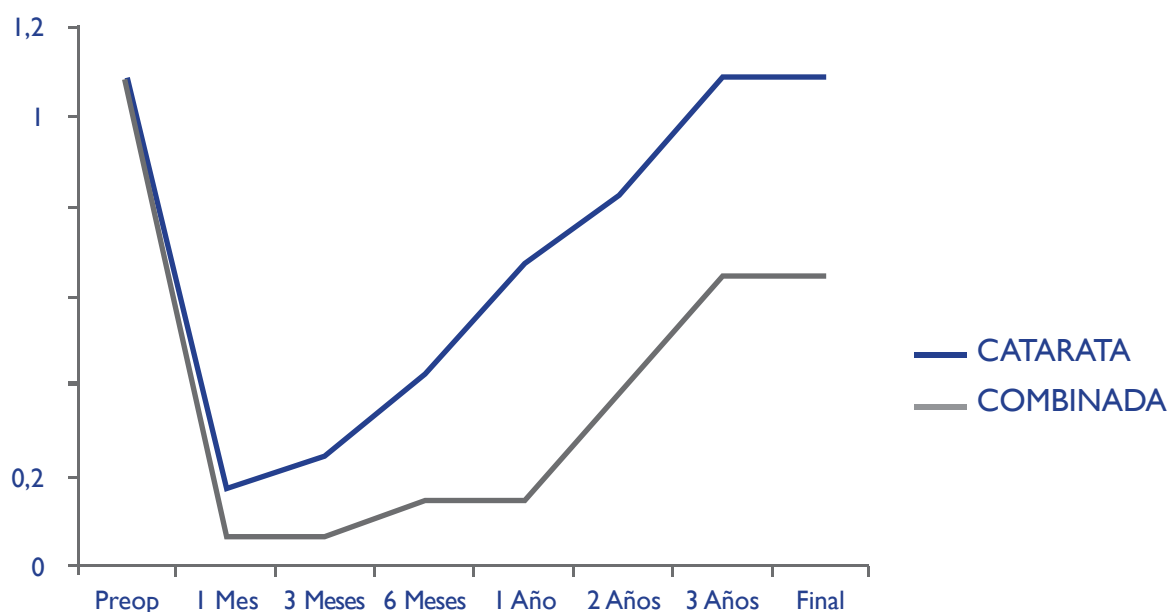


Figura 66. Media de colirios antiglaucomatosos empleados por cada grupo durante el seguimiento.

## 2.5. TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO

Como ya se ha comentado al analizar los resultados del estudio I, se establecieron dos niveles tensionales de éxito parcial y uno de éxito completo. A continuación se muestran los datos acerca del nivel tensional que se obtuvo en ambos grupos (Tablas 61 y 62, figuras 67-70).

119

Tabla 61. Número de pacientes (y porcentaje) que alcanzan valores de PIO considerados como exitosos durante el seguimiento en el grupo CATARATA. Se especifica cuantos lo hacen sin medicación y cuantos lo hacen con ella, así como el total.

|          | N  | PIO ≤ 18 mmHg |            |             | PIO ≤ 21 mmHg |            |             |
|----------|----|---------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|
|          |    | Sin tto       | Con tto    | Total       | Sin tto       | Con tto    | Total       |
| 24 horas | 12 |               |            | 3 (25%)     |               |            | 3 (25%)     |
| 1 semana | 12 |               |            | 7 (58,33%)  |               |            | 11 (91,66%) |
| 1 mes    | 12 | 5 (41,66%)    | 0          | 5 (41,66%)  | 10 (83,33%)   | 2 (16,66%) | 12 (100%)   |
| 3 meses  | 12 | 6 (50%)       | 2 (16,66%) | 8 (66,66%)  | 9 (75%)       | 2 (16,66%) | 11 (91,66%) |
| 6 meses  | 12 | 2 (16,66%)    | 1 (8,33%)  | 3 (25%)     | 7 (58,33%)    | 1 (8,33%)  | 8 (66,66%)  |
| 1 año    | 12 | 2 (16,66%)    | 3 (25%)    | 5 (41,66%)  | 4 (33,33%)    | 5 (41,66%) | 9 (75%)     |
| 2 años   | 12 | 4 (33,33%)    | 6 (50%)    | 10 (83,33%) | 5 (41,66%)    | 6 (50%)    | 11 (91,66%) |
| 3 años   | 12 | 4 (33,33%)    | 6 (50%)    | 10 (83,33%) | 4 (33,33%)    | 8 (66,66%) | 12 (100%)   |
| Final    | 12 | 4 (33,33%)    | 7 (58,33%) | 11 (91,66%) | 4 (33,33%)    | 8 (66,66%) | 12 (100%)   |

Tabla 62. Número de pacientes (y porcentaje) que alcanzan valores de PIO considerados como exitosos durante el seguimiento en el grupo COMBINADA. Se especifica cuantos lo hacen sin medicación y cuantos lo hacen con ella, así como el total.

|          | N  | PIO ≤ 18 mmHg |            |             | PIO ≤ 21 mmHg |            |             |
|----------|----|---------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|
|          |    | Sin tto       | Con tto    | Total       | Sin tto       | Con tto    | Total       |
| 24 horas | 14 |               |            | 7 (50%)     | 7 (50%)       |            | 8 (57,14%)  |
| 1 semana | 14 |               |            | 9 (64,28%)  | 9 (64,28%)    |            | 10 (71,43%) |
| 1 mes    | 14 | 9 (64,28%)    | 1 (7,14%)  | 10 (71,43%) | 10 (71,43%)   | 1 (7,14%)  | 14 (100%)   |
| 3 meses  | 14 | 13 (92,86%)   | 1 (7,14%)  | 14 (100%)   | 14 (100%)     | 1 (7,14%)  | 14 (100%)   |
| 6 meses  | 14 | 10 (71,43%)   | 1 (7,14%)  | 11 (78,57%) | 11 (78,57%)   | 1 (7,14%)  | 14 (100%)   |
| 1 año    | 14 | 9 (64,28%)    | 1 (7,14%)  | 10 (71,43%) | 10 (71,43%)   | 1 (7,14%)  | 13 (92,86%) |
| 2 años   | 14 | 8 (57,14%)    | 2 (14,28%) | 10 (71,43%) | 10 (71,43%)   | 4 (28,56%) | 13 (92,86%) |
| 3 años   | 14 | 5 (35,71%)    | 6 (42,86%) | 11 (78,57%) | 11 (78,57%)   | 7 (50%)    | 13 (92,86%) |
| Final    | 14 | 6 (42,86%)    | 5 (35,71%) | 11 (78,57%) | 11 (78,57%)   | 7 (50%)    | 14 (100%)   |

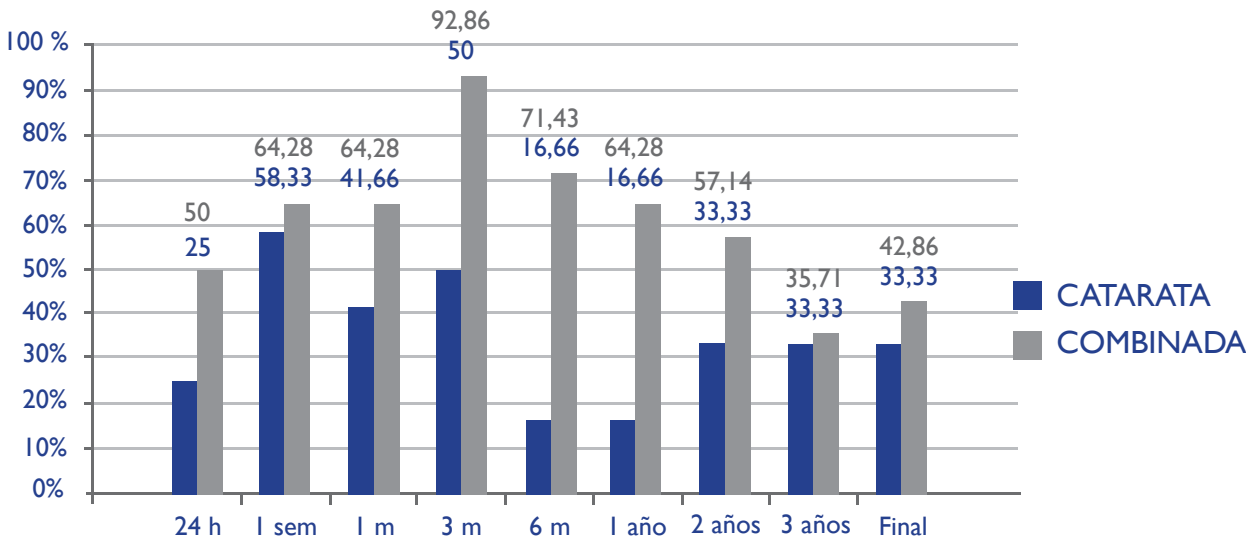


Figura 67. Porcentaje de pacientes que alcanzan PIO igual o menor a 18 mmHg sin tratamiento durante el seguimiento.

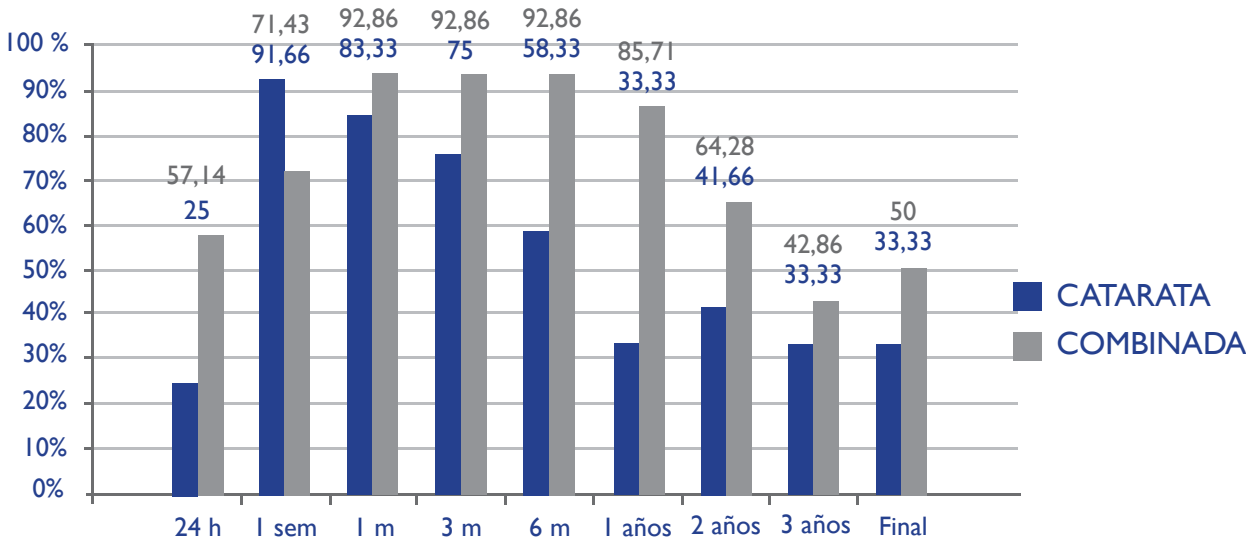


Figura 68. Porcentaje de pacientes que alcanzan PIO igual o menor a 21 mmHg sin tratamiento durante el seguimiento.

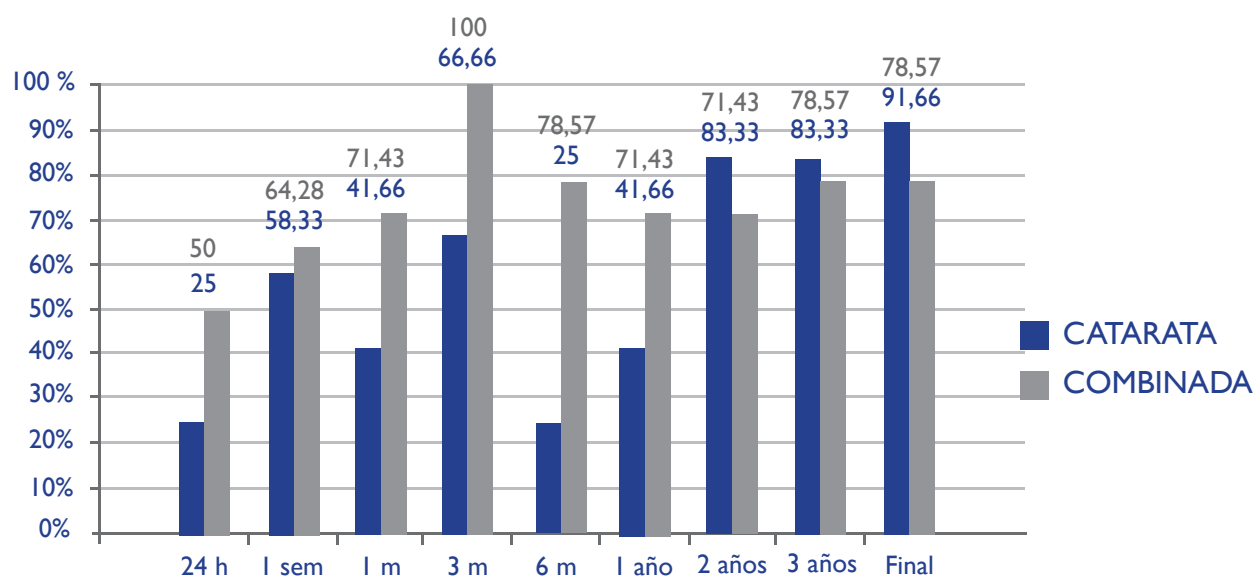


Figura 69. Porcentaje de pacientes que alcanzan PIO igual o menor a 18 mmHg con o sin tratamiento durante el seguimiento.

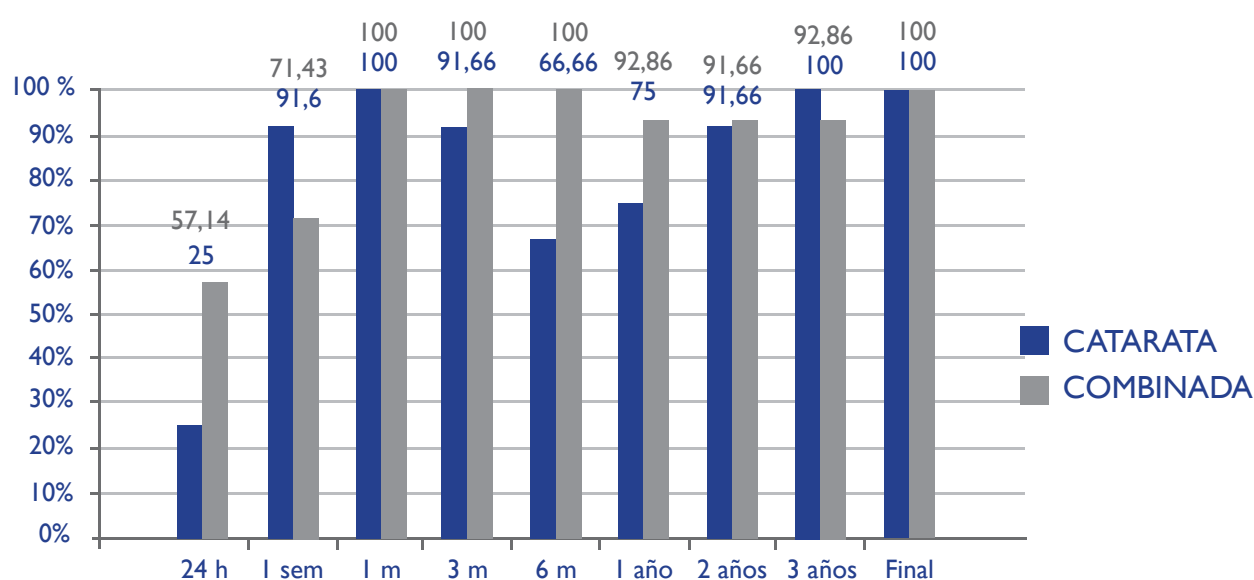


Figura 70. Porcentaje de pacientes que alcanzan PIO igual o menor a 21 mmHg con o sin tratamiento durante el seguimiento.

En resumen, se obtuvo una tasa de respuesta completa del 42,9% en el grupo COMBINADA y del 33,33% en el grupo CATARATA al final del seguimiento. En cuanto a la respuesta parcial, era del 91,96% en el grupo CATARATA y del 85,7% en el grupo COMBINADA al final del seguimiento.

## 2.6. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE LA CIRUGÍA

La amplia mayoría de pacientes que alcanzaron una respuesta parcial no permitía el análisis de los factores que pudieran influir en tales resultados, pues el tamaño de la muestra era limitado y distribuido de forma poco uniforme. En cambio, si se podía realizar un análisis para intentar determinar algún factor que pudiera ser predictor de la obtención de respuesta completa al final del seguimiento, incluyendo primero todos los pacientes incluidos en el estudio II y luego solo a los del grupo COMBINADA. Primero se analizaron las variables cualitativas (Tabla 63). En concreto el sexo, tipo de glaucoma, el tipo de CV previo a la cirugía (según la clasificación de Hodapp)<sup>244</sup> y haber recibido o no Glaukos® (CATARATA vs COMBINADA).



Tabla 63. Análisis de las variables cualitativas preoperatorias según el éxito o no de la cirugía.

|                 | Éxito         |              | P     |
|-----------------|---------------|--------------|-------|
|                 | NO            | SI           |       |
| <b>Sexo</b>     |               |              |       |
| Hombre          | 7/11 (63,6%)  | 4/11 (36,4%) | 1     |
| Mujer           | 10/15 (66,7%) | 5/15 (33,3%) |       |
| <b>Cirugía</b>  |               |              |       |
| Catarata        | 9/12 (75%)    | 3/12 (25%)   | 0,43  |
| Combinada       | 8/14 (57,1%)  | 6/14 (42,9%) |       |
| <b>Glaucoma</b> |               |              |       |
| GPAA incipiente | 8/9 (88,9%)   | 1/9 (11,1%)  | 0,078 |
| GPAA moderado   | 6/8 (75%)     | 2/8 (25%)    |       |
| PEX             | 1/3 (33,3%)   | 2/3 (66,6%)  |       |
| HTO             | 2/6 (33,3%)   | 4/6 (66,6%)  |       |
| <b>CV</b>       |               |              |       |
| No daño         | 2/4 (50%)     | 2/4 (50%)    | 0,7   |
| Daño inicial    | 5/9 (55,6%)   | 4/9 (44,4%)  |       |
| Daño moderado   | 7/9 (77,8%)   | 2/9 (22,2%)  |       |
| Daño avanzado   | 2/3 (66,6%)   | 1/3 (33,3%)  |       |

122

También se analizaron distintas variables cuantitativas preoperatorias (Tabla 64), en busca de algún factor predictor de éxito de la cirugía (debemos recordar que en este análisis se están incluyendo todos los pacientes del estudio II, es decir, ambos grupos).

Tabla 64. Análisis de las variables cuantitativas preoperatorias según el éxito o no de la cirugía.

|                 | ÉXITO        |             | Diferencia absoluta de las medidas (IC95%) | p     |
|-----------------|--------------|-------------|--|-------|
|                 | NO           | SI          |  |       |
| Edad            | 77±6,02      | 80,78±6,83  | 3,78 (-9,14/1,58)                          | 0,16  |
| Paquimetría     | 553,88±45,95 | 541,78±27,6 | 12,11 (-22,58/46,79)                       | 0,48  |
| Biometría       | 24,74±1,69   | 22,99±0,82  | 1,74 (0,49/2,99)                           | 0,008 |
| T Glau          | 6,35±7,74    | 3,63±4,9    | 2,73 (-3,48/8,94)                          | 0,37  |
| MD              | 7,96±4,62    | 6,81±4,02   | 1,15 (-2,66/4,96)                          | 0,54  |
| LV              | 17,58±12,23  | 19,37±20,22 | 1,78 (-18,01/14,44)                        | 0,81  |
| PIO basal       | 19,06±2,68   | 17,78±3,77  | 1,28 (-1,34/3,91)                          | 0,32  |
| Nº colirios     | 1,18±0,64    | 0,89±0,33   | 0,29 (-0,18/0,76)                          | 0,22  |
| PIO tras lavado | 24,65±2,62   | 23,67±1,94  | 0,98 (-1,07/3,03)                          | 0,33  |
| AV              | 0,33±0,15    | 0,37±0,11   | 0,04 (-0,15/0,08)                          | 0,52  |

T Glau: Tiempo de evolución del glaucoma (en años).

El análisis encontró a la biometría como un factor predictor de éxito, con valores significativamente más pequeños en los pacientes que presentaron un éxito completo tras la cirugía (bien fuera aislada o asociada a iStent).

A continuación realizamos el mismo estudio de estos factores preoperatorios pero tan solo en el grupo COMBINADA. Primero se analizan las variables cualitativas (Tabla 65), en concreto el sexo, tipo de glaucoma, gonioscopia (según la clasificación referida anteriormente) y el tipo de CV previo a la cirugía (según la clasificación de Hodapp)<sup>244</sup>.

**Tabla 65.** Análisis de las variables cualitativas preoperatorias en el grupo COMBINADA según el éxito o no de la cirugía.

|                 | Éxito       |             | p    |
|-----------------|-------------|-------------|------|
|                 | NO          | SI          |      |
| <b>Sexo</b>     |             |             |      |
| Hombre          | 2/4 (50%)   | 2/4 (50%)   | 1    |
| Mujer           | 6/10 (60%)  | 4/10 (40%)  |      |
| <b>Glaucoma</b> |             |             |      |
| GPAA incipiente | 2/3 (66,7%) | 1/3 (33,3%) | 0,97 |
| GPAA moderado   | 3/5 (60%)   | 2/5 (40%)   |      |
| PEX             | 1/2 (50%)   | 1/2 (50%)   |      |
| HTO             | 2/4 (50%)   | 2/4 (50%)   |      |
| <b>CV</b>       |             |             |      |
| No daño         | 2/3 (66,7%) | 1/3 (33,3%) | 0,82 |
| Daño inicial    | 1/3 (33,3%) | 2/3 (66,7%) |      |
| Daño moderado   | 3/5 (60%)   | 2/5 (40%)   |      |
| Daño avanzado   | 2/3 (66,6%) | 1/3 (33,3%) |      |
| <b>Gonio</b>    |             |             |      |
| Grupo 1         | 1/2 (50%)   | 1/2 (50%)   | 0,92 |
| Grupo 2         | 2/3 (66,6%) | 1/3 (33,3%) |      |
| Grupo 3         | 5/9 (55,6%) | 4/9 (44,4%) |      |

Del mismo modo, se analizaron las variables cuantitativas preoperatorias en el grupo COMBINADA (Tabla 66), para determinar la existencia de algún factor predictor de éxito de la cirugía (siempre en función de la existencia o no de respuesta completa).

Tabla 66. Análisis de las variables cuantitativas preoperatorias en el grupo COMBINADA según el éxito o no de la cirugía.

|                 | ÉXITO        |              | Diferencia absoluta de las medidas (IC95%) | p     |
|-----------------|--------------|--------------|--|-------|
|                 | NO           | SI           |  |       |
| Edad            | 73±5,59      | 84±5,02      | 11 (-17,3/-4,7)                            | 0,003 |
| Paquimetría     | 574,88±40,96 | 540,17±33,75 | 34,71 (-10,15/79,57)                       | 0,118 |
| Biometría       | 25,50±2,03   | 22,74±0,69   | 2,76 (1,02/4,5)                            | 0,006 |
| T Glauco        | 4,5±4,14     | 2,2±2,17     | 2,3 (1,57/6,17)                            | 0,22  |
| MD              | 10,07±5,62   | 7,57±4,87    | 2,51 (-3,76/8,77)                          | 0,4   |
| LV              | 15,65±9,7    | 24,75±23,06  | 9,1 (-33,31/15,11)                         | 0,397 |
| PIO basal       | 19,38±3,07   | 17,83±3,25   | 1,54 (-2,16/5,24)                          | 0,382 |
| Nº colirios     | 1,13±0,64    | 1±0          | 0,12 (-0,41/0,66)                          | 0,598 |
| PIO tras lavado | 26±3,07      | 24±2,28      | 2 (-1,26/5,26)                             | 0,206 |
| AV              | 0,29±0,16    | 0,33±0,12    | 0,04 (-0,22/0,13)                          | 0,576 |

T Glauco: Tiempo de evolución del glaucoma (en años).

El análisis encontró la edad y la biometría como factores predictores de éxito entre los pacientes que recibieron el iStent. Los pacientes con respuesta completa eran significativamente mayores que los que no tuvieron tal respuesta, apareciendo una longitud axial con valores significativamente más bajos en los pacientes que presentaron un éxito completo tras la cirugía. Para comprobar tal diferencia, se ajustó a un modelo de regresión logística, con el que se comprobó que ambas variables mala mantenían la asociación con la respuesta completa: a mayor biometría, menor tasa de respuesta completa ( $p=0,002$ ); a mayor edad, mayor tasa de respuesta completa ( $p=0,046$ ).

## 2.7. AGUDEZA VISUAL

### 2.7.1. ESTUDIO DE LA AGUDEZA VISUAL EN TODOS LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO II

Todos los pacientes presentaban, pues era criterio de inclusión en el estudio II, una AV preoperatoria mayor de 0,1. Todos los pacientes, excepto uno, presentaban mejor AV que la preoperatoria al final del seguimiento. El paciente restante desarrolló una DMAE atrófica durante el seguimiento. La AV media preoperatoria era de  $0,34\pm0,14$  (rango 0,1-0,6) y la final fue de  $0,78\pm0,21$  (rango 0,3-1), lo que se traduce en una diferencia de  $0,43\pm0,23$  ( $P<0,001$ ).

La tabla 67 muestra los valores medios de AV durante el seguimiento, mostrados de forma gráfica en la figura 71.

Tabla 67. Valores medios de AV durante el seguimiento.

| Seguimiento   | AV media | Desviación Estándar | AV mínima | AV máxima |
|---------------|----------|---------------------|-----------|-----------|
| Preoperatorio | 0,34     | 0,14                | 0,1       | 0,6       |
| 24 horas      | 0,52     | 0,27                | 0,05      | 1         |
| 1 semana      | 0,76     | 0,22                | 0,4       | 1         |
| 1 mes         | 0,87     | 0,19                | 0,4       | 1         |
| 3 meses       | 0,9      | 0,18                | 0,4       | 1         |
| 6 meses       | 0,96     | 0,14                | 0,3       | 1         |
| 1 año         | 0,95     | 0,14                | 0,4       | 1         |
| 2 años        | 0,88     | 0,18                | 0,3       | 1         |
| 3 años        | 0,78     | 0,21                | 0,4       | 1         |
| Final         | 0,78     | 0,21                | 0,3       | 1         |

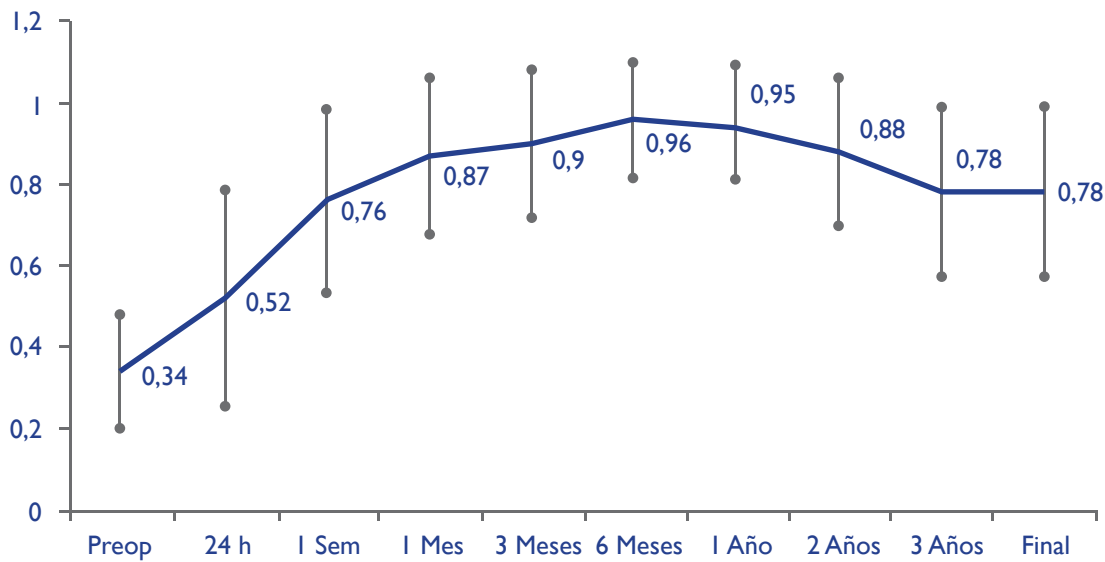


Figura 71. Media±DE de la AV durante el seguimiento.

La mejoría de AV respecto a la basal fue significativa en todas las visitas del seguimiento (Tabla 68).

Tabla 68. Media de las diferencias de la AV durante el seguimiento.

| Mejoría de AV | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia Inferior | Superior | p      |
|---------------|----|-------|---------------------|------------------------------------|----------|--------|
| 24 horas      | 26 | 0,17  | 0,31                | 0,05                               | 0,3      | 0,009  |
| 1 semana      | 26 | 0,42  | 0,23                | 0,33                               | 0,51     | <0,001 |
| 1 mes         | 26 | 0,52  | 0,21                | 0,43                               | 0,61     | <0,001 |
| 3 meses       | 26 | 0,55  | 0,2                 | 0,47                               | 0,63     | <0,001 |
| 6 meses       | 26 | 0,63  | 0,19                | 0,55                               | 0,71     | <0,001 |
| 1 año         | 26 | 0,62  | 0,17                | 0,55                               | 0,69     | <0,001 |
| 2 años        | 26 | 0,54  | 0,24                | 0,44                               | 0,64     | <0,001 |
| 3 años        | 26 | 0,44  | 0,19                | 0,36                               | 0,52     | <0,001 |
| Final         | 26 | 0,43  | 0,23                | 0,34                               | 0,53     | <0,001 |

## 2.7.2. ESTUDIO DE LA AGUDEZA VISUAL EN CADA GRUPO INCLUIDO EN EL ESTUDIO II

Ambos grupos presentaron resultados similares en cuanto a la ganancia de AV.

La tabla 69 muestra los valores medios de AV durante el seguimiento en el grupo CATARATA.

**Tabla 69.** Valores medios de AV durante el seguimiento en el grupo CATARATA.

| Seguimiento   | AV media | Desviación Estándar |
|---------------|----------|---------------------|
| Preoperatorio | 0,38     | 0,12                |
| 24 horas      | 0,63     | 0,26                |
| 1 semana      | 0,76     | 0,23                |
| 1 mes         | 0,84     | 0,19                |
| 3 meses       | 0,92     | 0,13                |
| 6 meses       | 0,98     | 0,06                |
| 1 año         | 1        | 0                   |
| 2 años        | 0,9      | 0,13                |
| 3 años        | 0,84     | 0,22                |
| Final         | 0,84     | 0,21                |

La mejoría de AV respecto a la basal fue significativa a partir de la primera semana de seguimiento en el grupo CATARATA (Tabla 70).

**Tabla 70.** Media de las diferencias de la AV durante el seguimiento en el grupo CATARATA.

| Mejoría de AV | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|---------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|               |    |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 24 horas      | 12 | 0,24  | 0,28                | -0,06                     | 0,42     | 0,13   |
| 1 semana      | 12 | 0,37  | 0,2                 | 0,24                      | 0,5      | <0,001 |
| 1 mes         | 12 | 0,46  | 0,18                | 0,34                      | 0,57     | <0,001 |
| 3 meses       | 12 | 0,53  | 0,14                | 0,44                      | 0,62     | <0,001 |
| 6 meses       | 12 | 0,61  | 0,14                | 0,52                      | 0,7      | <0,001 |
| 1 año         | 12 | 0,63  | 0,12                | 0,55                      | 0,7      | <0,001 |
| 2 años        | 12 | 0,52  | 0,19                | 0,4                       | 0,64     | <0,001 |
| 3 años        | 12 | 0,45  | 0,19                | 0,33                      | 0,58     | <0,001 |
| Final         | 12 | 0,46  | 0,23                | 0,32                      | 0,6      | <0,001 |

La tabla 71 muestra los valores medios de AV durante el seguimiento en el grupo COMBINADA.

**Tabla 71.** Valores medios de AV durante el seguimiento en el grupo COMBINADA (a efectos estadísticos, la AV inferior a 0,05 se contabilizó como 0,01).

| Seguimiento   | AV media | Desviación Estándar |
|---------------|----------|---------------------|
| Preoperatorio | 0,31     | 0,14                |
| 24 horas      | 0,43     | 0,26                |
| 1 semana      | 0,76     | 0,22                |
| 1 mes         | 0,89     | 0,19                |
| 3 meses       | 0,88     | 0,21                |
| 6 meses       | 0,95     | 0,18                |
| 1 año         | 0,91     | 0,19                |
| 2 años        | 0,87     | 0,22                |
| 3 años        | 0,73     | 0,19                |
| Final         | 0,72     | 0,19                |

La mejoría de AV respecto a la basal fue también significativa a partir de la primera semana de seguimiento en el grupo COMBINADA (Tabla 72).

**Tabla 72.** Media de las diferencias de la AV durante el seguimiento en el grupo COMBINADA.

| Mejoría de AV | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|---------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|               |    |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 24 horas      | 14 | 0,12  | 0,34                | -0,08                     | 0,32     | 0,216  |
| 1 semana      | 14 | 0,46  | 0,25                | 0,31                      | 0,6      | <0,001 |
| 1 mes         | 14 | 0,58  | 0,23                | 0,44                      | 0,71     | <0,001 |
| 3 meses       | 14 | 0,57  | 0,24                | 0,43                      | 0,71     | <0,001 |
| 6 meses       | 14 | 0,64  | 0,23                | 0,51                      | 0,78     | <0,001 |
| 1 año         | 14 | 0,61  | 0,21                | 0,49                      | 0,73     | <0,001 |
| 2 años        | 14 | 0,56  | 0,28                | 0,39                      | 0,72     | <0,001 |
| 3 años        | 14 | 0,43  | 0,2                 | 0,31                      | 0,54     | <0,001 |
| Final         | 14 | 0,41  | 0,24                | 0,28                      | 0,55     | <0,001 |

127

### 2.7.3. COMPARACIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL ENTRE LOS DOS GRUPOS

La agudeza visual siguió una evolución similar en ambos grupos a lo largo del seguimiento (Figura 72).

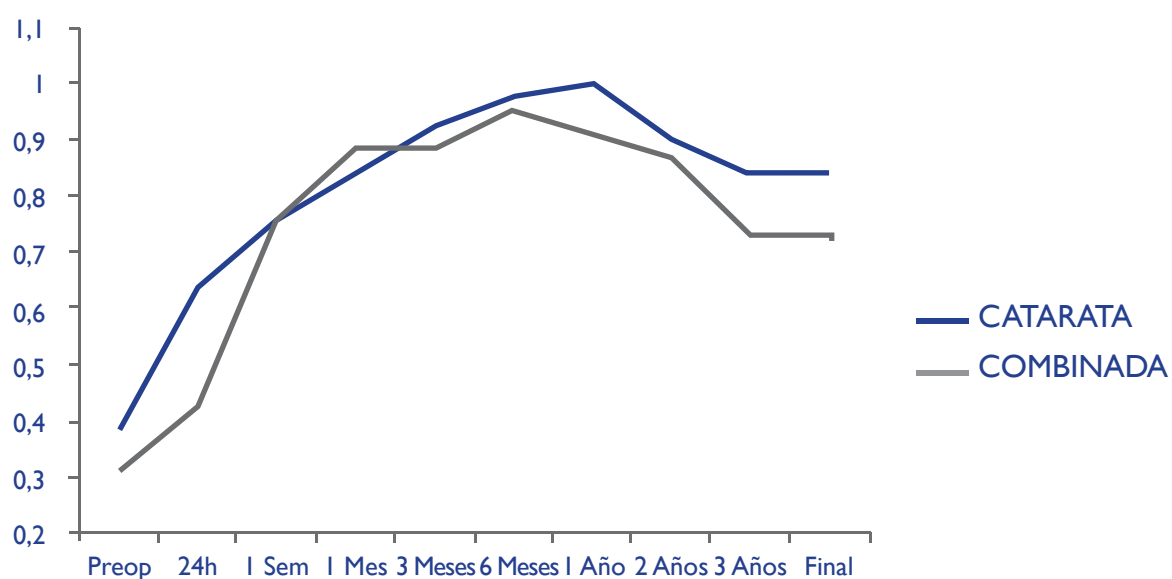


Figura 72. Media de la AV de ambos grupos durante el seguimiento.

Realizando una comparación, no se objetivan diferencias significativas entre ambos grupos en ningún momento del seguimiento (Tabla 73), aun cuando se observa tendencia a la significación al día siguiente de la cirugía a favor del grupo CATARATA.

Tabla 73. Comparación de la AV de cada grupo durante el seguimiento.

| AV       | CIRUGÍA   |           | Diferencia absoluta de las medidas (IC95%) | p     |
|----------|-----------|-----------|--|-------|
|          | CATARATA  | COMBINADA |  |       |
| Preop    | 0,38±0,12 | 0,31±0,14 | 0,08 (-0,03/0,18)                          | 0,16  |
| 24 horas | 0,63±0,26 | 0,43±0,26 | 0,2 (-0,1/0,41)                            | 0,061 |
| 1 sem    | 0,76±0,23 | 0,76±0,22 | 0,006 (-0,19/0,18)                         | 0,95  |
| 1 mes    | 0,84±0,19 | 0,89±0,19 | -0,05 (-0,21/0,11)                         | 0,51  |
| 3 meses  | 0,92±0,13 | 0,88±0,21 | 0,038 (-0,11/0,19)                         | 0,6   |
| 6 meses  | 0,98±0,06 | 0,95±0,18 | 0,032 (-0,09/0,15)                         | 0,59  |
| 1 año    | 1±0,0     | 0,91±0,19 | 0,086 (-0,023/0,19)                        | 0,11  |
| 2 años   | 0,9±0,13  | 0,87±0,22 | 0,034 (-0,12/0,18)                         | 0,65  |
| 3 años   | 0,84±0,22 | 0,73±0,19 | 0,11 (-0,06/0,27)                          | 0,21  |
| Final    | 0,84±0,21 | 0,72±0,19 | 0,12 (-0,04/0,29)                          | 0,14  |

Realizando un análisis de varianza se observa una ligera mejor agudeza visual en el grupo CATARATA a lo largo del seguimiento, 0,056 (-0,44/0,16), pero no estadísticamente significativa (P=0,26), no modificando tales resultados el ajuste por edad.

### ■ 3. ESTUDIO III: ESTUDIO DE LA NUEVA MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-400 EN CIRUGÍA COMBINADA DE CATARATA Y GLAUCOMA SOBRE PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO O HIPERTENSIÓN OCULAR

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

20 pacientes fueron incluidos en el estudio III. Todos ellos eran sujetos caucásicos, que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión.

Nueve de los pacientes eran hombres (45%) y 11 mujeres (55%). Fueron incluidos 12 (60%) ojos derechos y 8 (40%) ojos izquierdos.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio era de 75,10±8,6 años (rango 47-89 años).

En cuanto al tipo de glaucoma que presentaban, ocho pacientes (40%) tenían GPAA, cuatro pacientes (20%) glaucoma pseudoexfoliativo y los restantes ocho (40%) hipertensión ocular (Figura 73).

#### TIPO DE GLAUCOMA

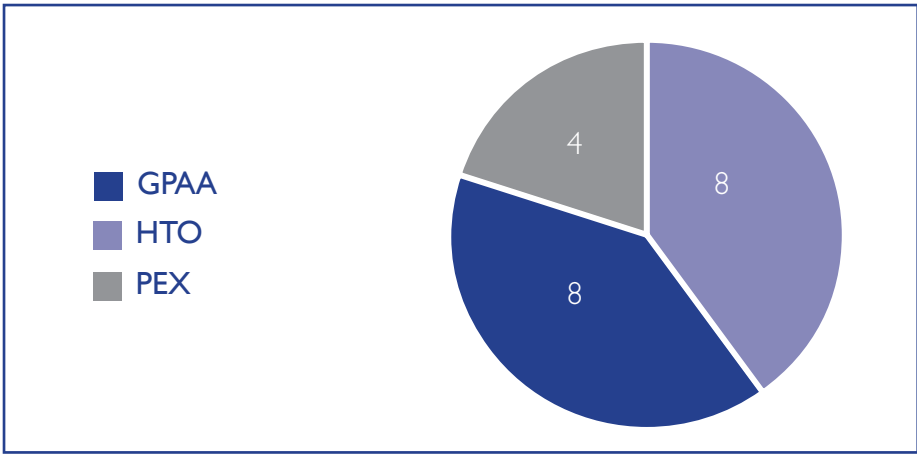


Figura 73. Tipos de glaucoma en la población a estudio.

Todos los pacientes fueron seguidos durante un año (12 meses). No hubo pérdidas durante el seguimiento.

La tabla 74 resume las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio III.

Tabla 74. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio III.

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| <b>Número de pacientes</b> | 20        |
| <b>Edad media±DE, años</b> | 75,10±8,6 |
| <b>Sexo</b>                |           |
| Hombre                     | 9         |
| Mujer                      | 11        |
| <b>Glaucoma</b>            |           |
| GPAA                       | 8         |
| PEX                        | 4         |
| HTO                        | 8         |
| <b>Seguimiento</b>         |           |
| 12 meses                   | 20        |



### 3.2. CIRUGÍA

La cirugía combinada de catarata e implante trabecular fue realizada sin complicaciones en todos los ojos. Todas las cirugías, menos una, fueron realizadas por el mismo cirujano.

Se implantaron cinco tipos de lentes acrílicas al finalizar la cirugía de catarata: Rayner 920H (Rayner, Hove, England), XLStaby Sky-P (IOLTech, Carl Zeiss Meditec AG, Germany), MI60 (Bausch and Lomb, Rochester, NY, USA), Acrysof IQ SN60WF (Alcon, Fort Worth, Texas, USA) y AMO ZCB00 (Abbott, Illinois, USA). La distribución del implante de lentes se representa en la figura 74.

#### LIO IMPLANTADA

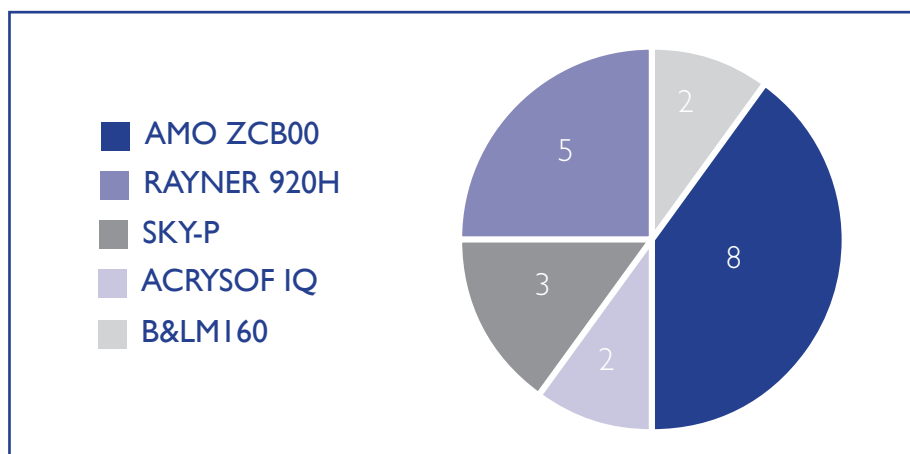


Figura 74. Lentes implantadas en los pacientes incluidos en el estudio III.

130

Los pacientes eran explorados mediante gonioscopia tras la cirugía, para evaluar la posición y correcta profundidad del implante. De acuerdo con la gonioscopia postquirúrgica, se clasificó a los pacientes en tres grupos (Material y Métodos, página 62):

**Grupo 1.** Sólo se visualiza un implante trabecular Glaukos® GTS-400 (bien porque solo se haya implantado uno, bien porque uno de ellos esté muy profundo). En este grupo se incluían siete pacientes (35%) (Figura 75).



Figura 75. Gonioscopia en la que se observa un sólo implante GTS-400 (en una paciente que recibió dos).

**Grupo 2.** Se visualizan dos implantes trabeculares GTS-400, pero uno de ellos está profundo. En este grupo se incluían seis pacientes (30%). (Figura 76).



Figura 76. Gonioscopia en la que se observa un Glaukos® GTS-400 correctamente implantado y otro demasiado profundo.

**Grupo 3.** Se visualizan los dos implantes trabeculares GTS-400 correctamente, a buena profundidad en el trabeculum. En este grupo se incluían los siete pacientes restantes (35%) (Figura 77).



Figura 77. Gonioscopia en la que se observan los dos implantes trabeculares Glaukos® GTS-400 correctamente implantados.

No acontecieron efectos adversos relacionados con el iStent, aun cuando en tres pacientes (15%) no se pudo realizar el implante de los dos Glaukos® GTS-400 por problemas logísticos, por lo que sólo recibieron un implante trabecular. Dos pacientes (10%) recibieron los implantes en el trabeculum inferior, mientras que los 18 restantes (90%) los recibieron, como era previsto, en el trabeculum nasal.

En uno de los dos pacientes con los implantes situados en inferior se observó al año de la cirugía una sinequia del iris a la boca del implante (Figura 78) . Se decidió romper la sinequia con láser Argón, tras el cual la luz del implante volvió a quedar libre (Figura 79).



Figura 78. Sinequia del iris periférico al implante GTS-400.



Figura 79. Lumen libre tras láser Argón.

### 3.3 RESULTADOS TENSIONALES

Los 18 pacientes (90%) que empleaban colirios antiglaucomatosos en la visita de inclusión retiraron el tratamiento para evaluar su PIO basal (excepto un paciente). Así, tenemos dos PIO previas a la cirugía: la PIO basal con tratamiento y la PIO sin tratamiento (que coincidirán en los dos pacientes -10%- que no empleaban colirios).

La PIO media en la visita basal (con tratamiento) era de  $19,95 \pm 3,71$  mmHg. Al final del seguimiento, la PIO media era de  $16,75 \pm 2,24$  mmHg. Ello supone un descenso medio estadísticamente significativo del 13,85% ( $P=0,001$ ). La reducción media de la PIO al final del seguimiento fue de  $3,2 \pm 3,75$  mmHg.

Al considerar la PIO tras retirar los fármacos, se obtiene una PIO media previa tras el lavado de  $26 \pm 3,11$  mmHg. La PIO media con fármacos en los 18 pacientes en los que se realizó lavado era de  $20,16 \pm 3,69$  mmHg, lo que supone una diferencia entre ambas de  $5,84 \pm 5,51$  mmHg ( $P<0,001$ ).

Así pues, si se tiene en cuenta la PIO previa a la cirugía sin tratamiento, la reducción del valor de  $26 \pm 3,11$  mmHg a la PIO final en los pacientes que realizaron lavado, que era de  $16,58 \pm 2,17$  mmHg, supone un descenso porcentual del 35,68% ( $P<0,001$ ).

La tabla 75 muestra los resultados tensionales durante el seguimiento y la Figura 80 representa tales resultados, considerando la PIO previa con colirios.

Tabla 75. Valores de PIO a través del seguimiento (PIO previa sin lavado).

| Seguimiento   | N  | PIO (mmHg) | Desviación Estándar | Mínimo (mmHg) | Máximo (mmHg) |
|---------------|----|------------|---------------------|---------------|---------------|
| Preoperatorio | 20 | 19,95      | 3,71                | 14            | 27            |
| 24 horas      | 18 | 22,56      | 11,39               | 10            | 50            |
| 1 semana      | 20 | 19,85      | 4,3                 | 12            | 32            |
| 1 mes         | 20 | 17,55      | 3,86                | 12            | 28            |
| 3 meses       | 20 | 16,5       | 3,05                | 12            | 24            |
| 6 meses       | 20 | 17,25      | 2,25                | 12            | 20            |
| 1 año         | 20 | 16,75      | 2,24                | 14            | 20            |

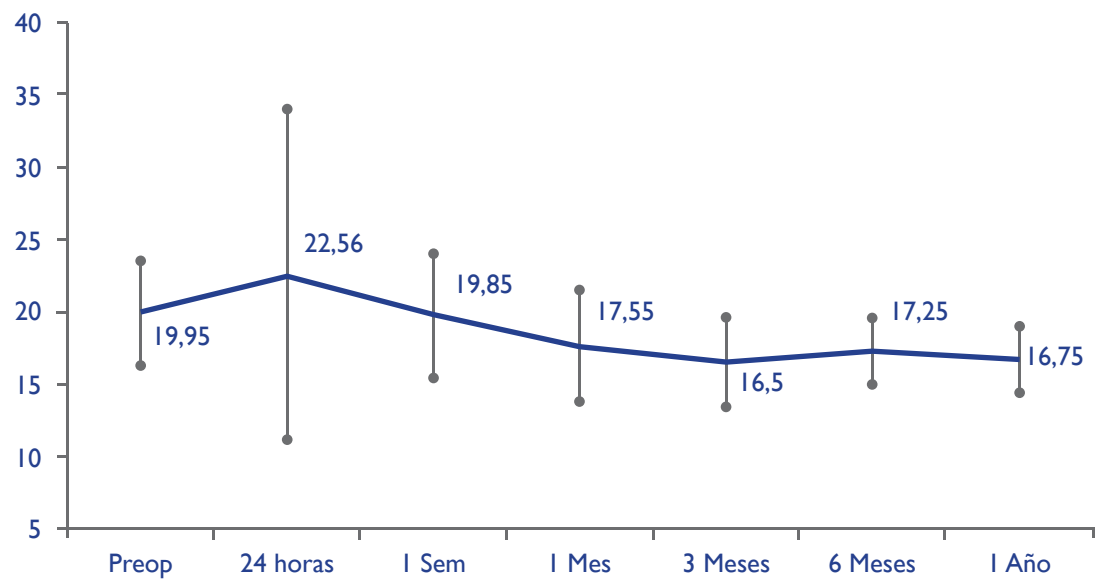
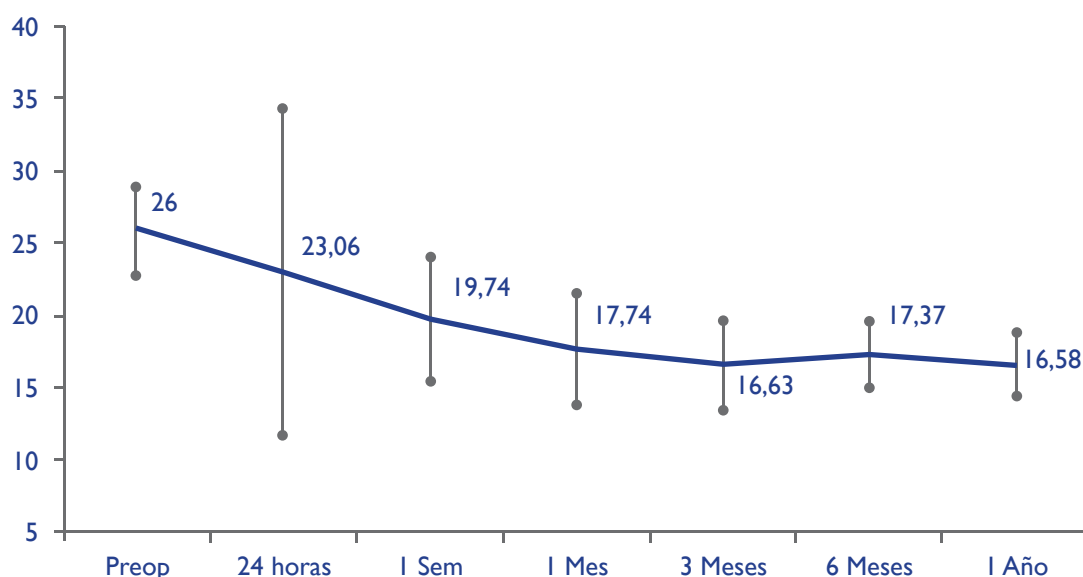


Figura 80. Valores medios de PIO durante el seguimiento (PIO previa sin lavado).

Al considerar la PIO previa sin tratamiento (después del lavado) se obtienen otros resultados, que se muestran en la siguiente Tabla 76, y que están representados en la Figura 81.

Tabla 76. Valores de PIO a través del seguimiento, considerando la PIO previa sin tratamiento (tras lavado).

| Seguimiento   | N  | PIO (mmHg) | Desviación Estándar | Mínimo (mmHg) | Máximo (mmHg) |
|---------------|----|------------|---------------------|---------------|---------------|
| Preoperatorio | 19 | 26         | 3,11                | 22            | 32            |
| 24 horas      | 17 | 23,06      | 11,53               | 10            | 50            |
| 1 semana      | 19 | 19,74      | 4,38                | 12            | 32            |
| 1 mes         | 19 | 17,74      | 3,87                | 12            | 28            |
| 3 meses       | 19 | 16,63      | 3,08                | 12            | 24            |
| 6 meses       | 19 | 17,37      | 2,24                | 12            | 20            |
| 1 año         | 19 | 16,58      | 2,17                | 14            | 20            |



**Figura 81.** Valores medios de PIO durante el seguimiento, considerando la PIO previa sin tratamiento (tras lavado).

El descenso de la PIO durante el seguimiento fue significativo, respecto a la PIO previa con tratamiento, en todas las visitas de seguimiento, excepto en la del primer día y primera semana del postoperatorio. La Tabla 77 muestra los descensos medios de la PIO respecto al valor basal con tratamiento.

**Tabla 77.** Descensos medios de la PIO respecto a la previa sin lavado.

| Descenso de PIO (mmHg) | N  | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|------------------------|----|--------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|                        |    |        |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 24 horas               | 18 | - 2,67 | 12,79               | -9,03                     | 3,69     | 0,39   |
| 1 semana               | 20 | 0,1    | 4,7                 | -2,1                      | 2,3      | 0,92   |
| 1 mes                  | 20 | 2,4    | 3,77                | 0,63                      | 4,17     | 0,01   |
| 3 meses                | 20 | 3,45   | 3,49                | 1,82                      | 5,08     | <0,001 |
| 6 meses                | 20 | 2,7    | 3,74                | 0,95                      | 4,45     | 0,004  |
| 1 año                  | 20 | 3,2    | 3,75                | 1,45                      | 4,95     | 0,001  |

El descenso de la PIO durante el seguimiento fue significativo, respecto a la PIO previa tras lavado, en todas las visitas de seguimiento, excepto en la del primer día del postoperatorio. La Tabla 78 muestra los descensos medios de la PIO respecto al valor sin tratamiento.

Tabla 78. Descensos medios de la PIO respecto a la previa tras lavado.

| Descenso de PIO (mmHg) | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|------------------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|                        |    |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 24 horas               | 17 | 2,76  | 10,96               | -2,87                     | 8,4      | 0,31   |
| 1 semana               | 19 | 6,26  | 5,22                | 3,75                      | 8,78     | <0,001 |
| 1 mes                  | 19 | 8,26  | 5,09                | 5,81                      | 10,71    | <0,001 |
| 3 meses                | 19 | 9,37  | 3,75                | 7,56                      | 11,17    | <0,001 |
| 6 meses                | 19 | 8,63  | 2,98                | 7,19                      | 10,07    | <0,001 |
| 1 año                  | 19 | 9,42  | 3                   | 7,97                      | 10,87    | <0,001 |

Se evaluó también el porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO preoperatoria sin lavado (Tabla 79 y figura 82).

Tabla 79. Cambios porcentuales de PIO respecto a la PIO preoperatoria sin lavado.

| % Descenso de PIO (mmHg) | N  | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          |
|--------------------------|----|--------|---------------------|---------------------------|----------|
|                          |    |        |                     | Inferior                  | Superior |
| 24 horas                 | 18 | 20,7   | 82,18               | -20,16                    | 61,57    |
| 1 semana                 | 20 | 1,62   | 24,49               | -9,84                     | 13,09    |
| 1 mes                    | 20 | -10,93 | 18                  | -19,36                    | -2,51    |
| 3 meses                  | 20 | -15,82 | 15,87               | -25,25                    | -8,39    |
| 6 meses                  | 20 | -11,1  | 19,41               | -20,18                    | -2,02    |
| 1 año                    | 20 | -13,85 | 16,94               | -21,78                    | -5,93    |

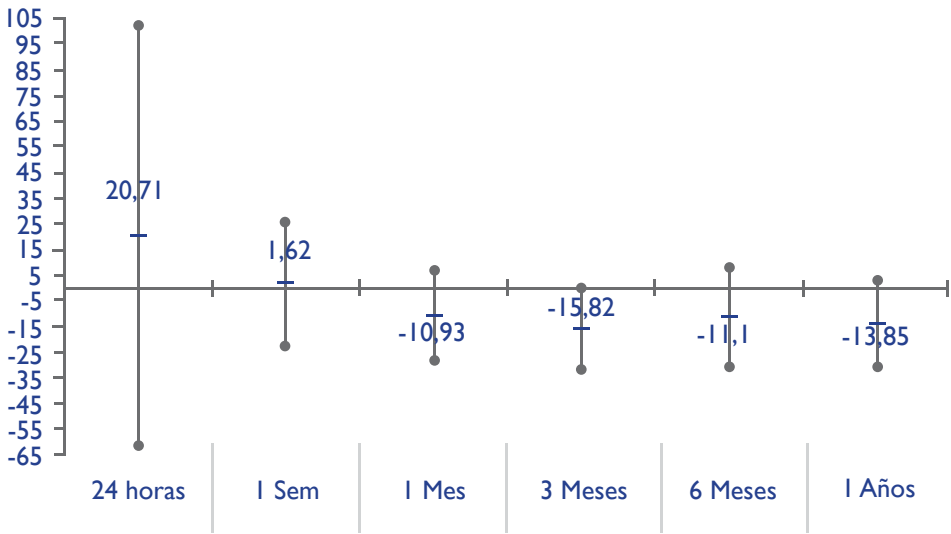


Figura 82. Porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO previa sin lavado (se representa media  $\pm$  desviación estándar).

Del mismo modo se determinó el porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO preoperatoria tras lavado (Tabla 80 y figura 83).

Tabla 80. Cambios porcentuales de PIO respecto a la PIO preoperatoria tras lavado.

| % Descenso de PIO (mmHg) | N  | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          |
|--------------------------|----|--------|---------------------|---------------------------|----------|
|                          |    |        |                     | Inferior                  | Superior |
| 24 horas                 | 17 | -11,09 | 43,21               | -33,31                    | 11,12    |
| 1 semana                 | 17 | -21,51 | 17,33               | -30,42                    | -12,61   |
| 1 mes                    | 17 | -30,42 | 18,47               | -39,92                    | -20,92   |
| 3 meses                  | 17 | -35,24 | 12,1                | -41,46                    | -29,02   |
| 6 meses                  | 17 | -32,79 | 9,13                | -37,49                    | -28,1    |
| 1 año                    | 17 | -35,68 | 9,2                 | -40,41                    | -30,95   |

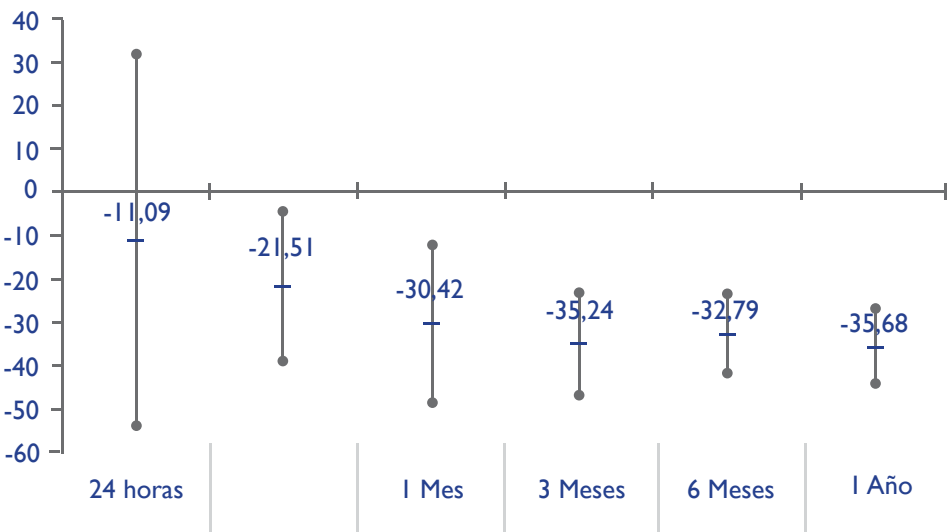


Figura 83. Porcentaje de cambio de la PIO en cada visita respecto a la PIO previa tras lavado (se representa media±desviación estándar).

### 3.4. TRATAMIENTO HIPOTENSOR

En este estudio se incluyeron pacientes con HTO sin tratamiento antes de la cirugía (dos pacientes). El valor de PIO previo a la intervención se obtuvo antes y después del lavado de los fármacos antiglaucomatosos.

El número medio de colirios empleados antes de la cirugía fue de 1,3±0,66 (rango 0-2). Al finalizar el seguimiento, el número medio de fármacos antiglaucomatosos empleados era de 0,3±0,57 (rango 0-2), lo que supone un descenso medio de las medicaciones de 1±0,79 (P<0,001).

La tabla 81 muestra el número medio de colirios empleados en cada visita, junto al rango, mientras que la figura 84 muestra la evolución del uso de fármacos durante el estudio.

Tabla 81. Media±DE de colirios empleados durante el seguimiento.

| Seguimiento   | N  | N ° colirios | Desviación Estándar | Mínimo | Máximo |
|---------------|----|--------------|---------------------|--------|--------|
| Preoperatorio | 20 | 1,3          | 0,66                | 0      | 2      |
| I semana      | 20 | 0,2          | 0,52                | 0      | 2      |
| I mes         | 20 | 0,25         | 0,55                | 0      | 2      |
| 3 meses       | 20 | 0,15         | 0,37                | 0      | 1      |
| 6 meses       | 20 | 0,2          | 0,41                | 0      | 1      |
| I año         | 20 | 0,3          | 0,57                | 0      | 2      |

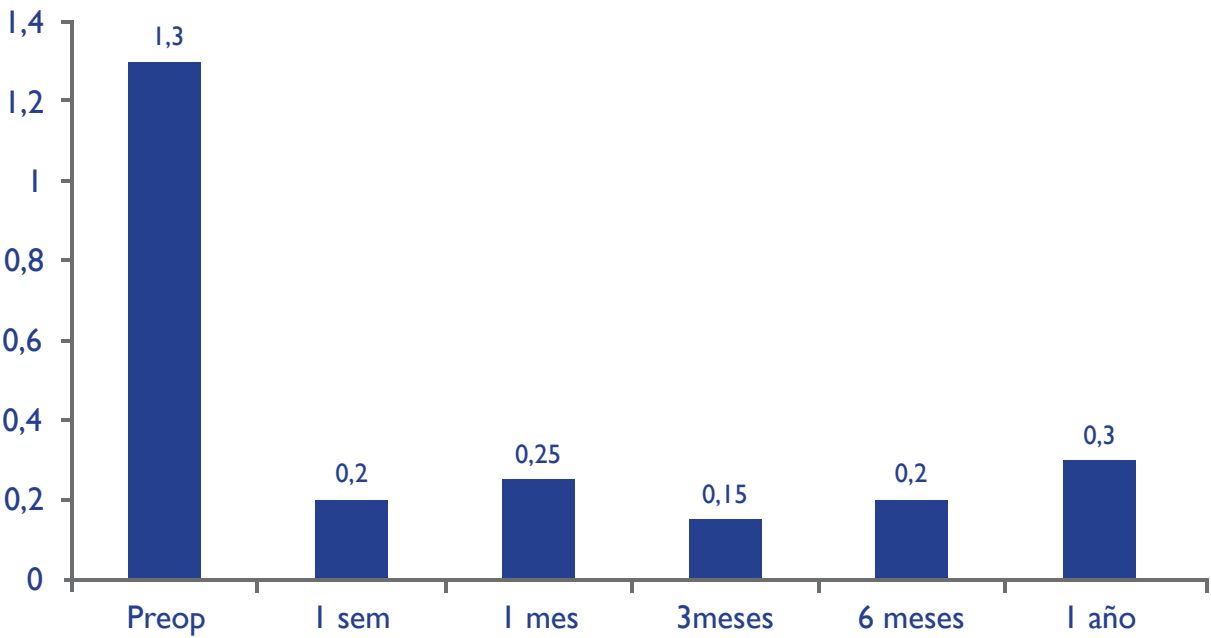


Figura 84. Media de colirios empleados durante el seguimiento.

La Tabla 82 expone la media de las diferencias en el uso de colirios entre cada visita y la basal, que fue significativa en todas las visitas.

Tabla 82. Descenso medio del número de colirios respecto al basal.

| Descenso de colirios | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|----------------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|                      |    |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| I semana             | 20 | 1,1   | 0,72                | 0,76                      | 1,44     | <0,001 |
| I mes                | 20 | 1,05  | 0,69                | 0,73                      | 1,37     | <0,001 |
| 3 meses              | 20 | 1,15  | 0,75                | 0,8                       | 1,5      | <0,001 |
| 6 meses              | 20 | 1,1   | 0,79                | 0,73                      | 1,47     | <0,001 |
| I año                | 20 | 1     | 0,79                | 0,63                      | 1,37     | <0,001 |

La Figura 85 muestra la frecuencia de empleo de medicamentos hipotensores en cada una de las visitas de seguimiento, expresada en la Tabla 83.

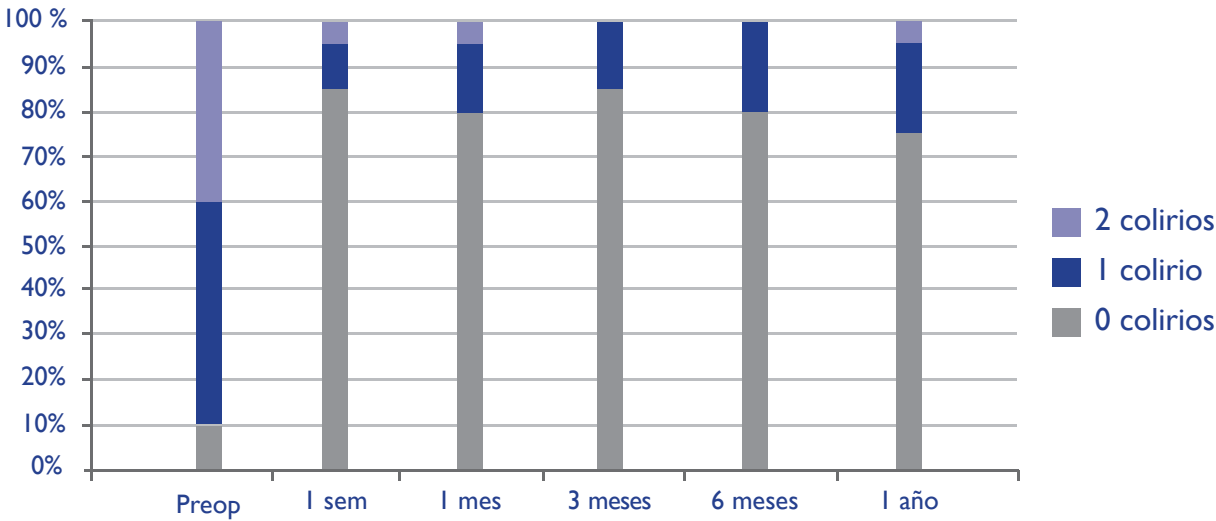


Figura 85. Empleo de medicación hipotensora en cada visita de seguimiento.

Tabla 83. Empleo de medicación hipotensora en cada visita de seguimiento.

| Seguimiento   | N  | 0 colirios | 1 colirio | 2 colirios |
|---------------|----|------------|-----------|------------|
| Preoperatorio | 20 | 2 (10%)    | 10 (50%)  | 8 (40%)    |
| 1 semana      | 20 | 17 (85%)   | 2 (10%)   | 1 (5%)     |
| 1 mes         | 20 | 16 (80%)   | 3 (15%)   | 1 (5%)     |
| 3 meses       | 20 | 17 (85%)   | 3 (15%)   | 0          |
| 6 meses       | 20 | 16 ((80%)  | 4 (20%)   | 0          |
| 1 año         | 20 | 15 (75%)   | 4 (20%)   | 1 (5%)     |

3.5.TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO

En cuanto a la tasa de éxito del tratamiento, al final del seguimiento 15 pacientes (75%) tenían PIO≤21 mmHg sin tratamiento hipotensor. 10 pacientes (50%) alcanzaron una PIO≤18 mmHg sin medicación al final del seguimiento, mientras que otros cuatro (20%) lo hicieron con medicación. La Tabla 84 muestra el porcentaje de pacientes, con o sin medicación, que alcanzaron tales niveles tensionales a lo largo del seguimiento.

Tabla 84. Número de pacientes (y porcentaje) que alcanzan valores de PIO considerados como exitosos durante el seguimiento. Se especifica cuantos lo hacen sin medicación y cuantos lo hacen con ella, así como el total.

|          | N  | PIO ≤ 18 mmHg |         |          | PIO ≤ 21 mmHg |         |           |
|----------|----|---------------|---------|----------|---------------|---------|-----------|
|          |    | Sin tto       | Con tto | Total    | Sin tto       | Con tto | Total     |
| 24 horas | 18 | 8 (40%)       | 0       | 8 (40%)  | 11 (55%)      | 0       | 11 (55%)  |
| 1 semana | 20 | 8 (40%)       | 1 (5%)  | 9 (45%)  | 11 (55%)      | 2 (10%) | 13 (65%)  |
| 1 mes    | 20 | 11 (55%)      | 2 (10%) | 13 (65%) | 14 (70%)      | 3 (15%) | 17 (85%)  |
| 3 meses  | 20 | 13 (65%)      | 3 (15%) | 16 (80%) | 16 (80%)      | 3 (15%) | 19 (95%)  |
| 6 meses  | 20 | 10 (50%)      | 3 (15%) | 13 (65%) | 16 (80%)      | 4 (20%) | 20 (100%) |
| 1 año    | 20 | 10 (50%)      | 4 (20%) | 14 (70%) | 15 (75%)      | 5 (25%) | 20 (100%) |



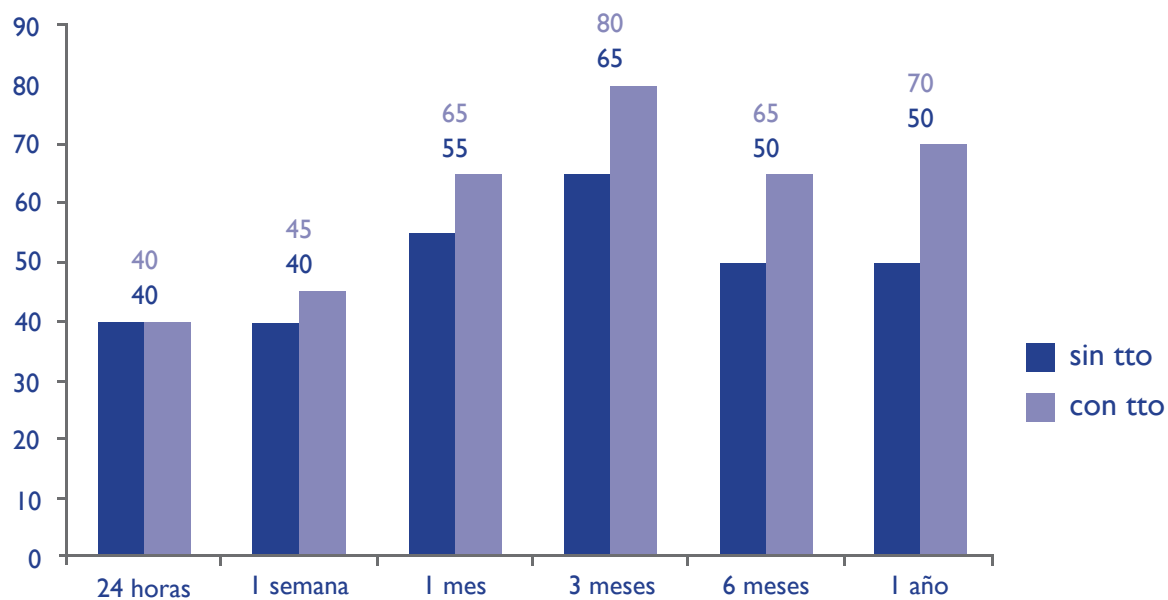


Figura 86. Porcentaje de pacientes que alcanzan PIO igual o menor a 18 mmHg durante el seguimiento.

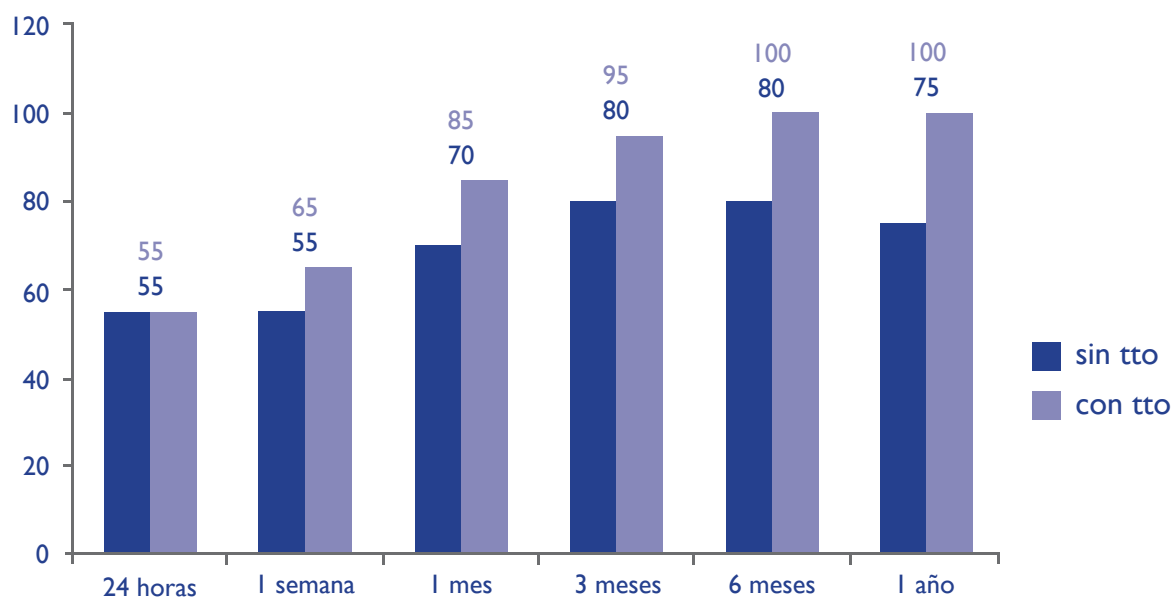


Figura 87. Porcentaje de pacientes que alcanzan PIO igual o menor a 21 mmHg durante el seguimiento.

Por lo tanto, se obtuvo una respuesta completa en 10 (50%) de los pacientes, y una respuesta parcial en 19 (95%) de los pacientes.

### 3.6. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE LA CIRUGÍA

Habida cuenta de la equitativa distribución en la respuesta completa, realizamos un análisis para intentar determinar algún factor que pudiera ser predictor de una mejor respuesta tras la cirugía. Primero se analizaron las variables cualitativas (Tabla 85). En concreto el sexo, tipo de glaucoma, gonioscopia (según la clasificación referida anteriormente) y el tipo de CV previo a la cirugía (según la clasificación de Hodapp)<sup>244</sup>.

**Tabla 85.** Análisis de las variables cualitativas preoperatorias según el éxito o no de la cirugía.

|                 | Éxito        |              | p     |
|-----------------|--------------|--------------|-------|
|                 | NO           | SI           |       |
| <b>Sexo</b>     |              |              |       |
| Hombre          | 4/9 (44,4%)  | 5/9 (55,6%)  | 1     |
| Mujer           | 6/11 (54,5%) | 5/11 (46,5%) |       |
| <b>Glaucoma</b> |              |              |       |
| GPAA            | 2/6 (33,3%)  | 4/6 (66,6%)  | 0,58  |
| PEX             | 2/4 (50%)    | 2/4 (50%)    |       |
| HTO             | 6/10 (60%)   | 4/10 (40%)   |       |
| <b>CV</b>       |              |              |       |
| No daño         | 5/10 (50%)   | 5/10 (50%)   | 0,43  |
| Daño inicial    | 1/1 (100%)   | 0/1          |       |
| Daño moderado   | 3/6 (50%)    | 3/6 (50%)    |       |
| Daño avanzado   | 0/1          | 1/1 (100%)   |       |
| <b>Gonio</b>    |              |              |       |
| Grupo 1         | 2/7 (28,6%)  | 5/7 (71,4%)  | 0,112 |
| Grupo 2         | 5/6 (83,3%)  | 1/6 (16,7%)  |       |
| Grupo 3         | 3/7 (42,9%)  | 4/7 (57,1%)  |       |

También se analizaron distintas variables cuantitativas preoperatorias (Tabla 86), en busca de algún factor predictor de éxito de la cirugía con Glaukos® GTS-400.

139

**Tabla 86.** Análisis de las variables cuantitativas preoperatorias según el éxito o no de la cirugía.

|                 | ÉXITO         |               | Diferencia absoluta de las medidas (IC95%) | p     |
|-----------------|---------------|---------------|--|-------|
|                 | NO            | SI            |  |       |
| Edad            | 73,20±10,55   | 77±6,07       | 3,8 (-11,88/4,29)                          | 0,337 |
| Paquimetría     | 537,89±31,21  | 562,38±53,38  | 24,49 (-69,02/20,05)                       | 0,26  |
| Biometría       | 23,72±0,89    | 23±1          | 0,72 (-0,17/1,61)                          | 0,105 |
| ACV             | 171,78±44,63  | 145,90±39,22  | 25,88 (-14,69/66,45)                       | 0,196 |
| ACD             | 2,92±0,37     | 2,64±0,39     | 0,28 (-0,09/0,65)                          | 0,13  |
| ANG             | 35,56±5,02    | 31,16±4,74    | 4,41 (-0,32/9,13)                          | 0,06  |
| T Glauco        | 4±2,9         | 4,10±3,96     | 0,1 (-3,36/3,16)                           | 0,95  |
| MD              | 4,74±2,95     | 6,4±5,18      | 1,65 (-5,96/2,65)                          | 0,42  |
| LV              | 13,31±13,09   | 19,28±20,52   | 5,97 (-23,16/11,23)                        | 0,47  |
| PIO basal       | 20,5±4,58     | 19,4±2,72     | 1,1 (-2,49/4,69)                           | 0,52  |
| Nº colirios     | 1,2±0,79      | 1,3±0,48      | 0,1 (-0,71/0,51)                           | 0,74  |
| PIO tras lavado | 27,89±2,89    | 24,3±2,26     | 3,59 (1,09/6,09)                           | 0,008 |
| AV              | 0,44±0,09     | 0,36±0,14     | 0,08 (-0,03/0,19)                          | 0,16  |
| RCE             | 2266,75±271,7 | 2312,54±506,7 | 45,79 (-481,8/390,22)                      | 0,82  |

ACV: Volumen de cámara anterior; ACD: Profundidad de cámara anterior; ANG: Ángulo camerular; T Glauco: Tiempo de evolución del glaucoma (en años); RCE: Recuento celular endotelial.

Por último, se realizó un análisis similar en busca de factores predictores de buena respuesta, considerando ésta a la ausencia de tratamiento. Es decir, se estudió la diferencia entre las variables cualitativas y cuantitativas entre aquellos pacientes que no empleaban al final del seguimiento colirios hipotensores (15 pacientes, 75%) y los que sí lo hacían (5 pacientes, 25%). Primero se analizan las variables cualitativas (Tabla 87).

Tabla 87. Análisis de las variables cualitativas preoperatorias según el uso o no de medicación.

|                 | TRATAMIENTO  |              | P    |
|-----------------|--------------|--------------|------|
|                 | NO           | SI           |      |
| <b>Sexo</b>     |              |              |      |
| Hombre          | 8/9 (88,9%)  | 1/9 (11,1)   | 0,32 |
| Mujer           | 7/11 (63,6%) | 4/11 (36,4%) |      |
| <b>Glaucoma</b> |              |              |      |
| GPAA            | 5/6 (83,3%)  | 1/6 (16,7%)  | 0,46 |
| PEX             | 2/4 (50%)    | 2/4 (50%)    |      |
| HTO             | 8/10 (80%)   | 2/10 (20%)   |      |
| <b>CV</b>       |              |              |      |
| No daño         | 7/10 (70%)   | 3/10 (30%)   | 0,7  |
| Daño inicial    | 1/1 (100%)   | 0/1          |      |
| Daño moderado   | 4/6 (66,6%)  | 2/6 (33,4%)  |      |
| Daño avanzado   | 1/1 (100%)   | 0/1          |      |
| <b>Gonio</b>    |              |              |      |
| Grupo 1         | 5/7 (71,4%)  | 2/7 (28,6%)  | 0,69 |
| Grupo 2         | 4/6 (66,6%)  | 2/6 (33,4%)  |      |
| Grupo 3         | 6/7 (85,7%)  | 1/7 (14,3)   |      |

También se analizaron distintas variables cuantitativas preoperatorias (Tabla 88), en busca de algún factor predictor de éxito de la cirugía con Glaukos® GTS-400.

**Tabla 88.** Análisis de las variables cuantitativas preoperatorias según el uso o no de medicación.

|                 | TRATAMIENTO    |               | Diferencia absoluta de las medidas (IC95%) | p     |
|-----------------|----------------|---------------|--|-------|
|                 | NO             | SI            |  |       |
| Edad            | 76,8±6,24      | 70±13,09      | 6,8 (-2,18/15,78)                          | 0,13  |
| Paquimetría     | 556,15±43,09   | 527,5±42,75   | 28,65 (-23,78/81,09)                       | 0,26  |
| Biometría       | 23,15±0,87     | 24,01±1,17    | 0,87 (-1,89/0,15)                          | 0,092 |
| ACV             | 157±38,78      | 162,50±62,708 | 5,5 (-37,69/46,69)                         | 0,83  |
| ACD             | 2,76±0,38      | 2,83±0,52     | 0,07 (-0,56/0,41)                          | 0,75  |
| ANG             | 33,29±5,49     | 33,07±4,92    | 0,22 (-6,19/6,62)                          | 0,94  |
| T Glauco        | 3,93±3,55      | 4,4±3,13      | 0,47 (-,23/3,29)                           | 0,79  |
| MD              | 5,86±4,58      | 4,82±3,2      | 1,04 (-3,73/5,81)                          | 0,65  |
| LV              | 16,28±17,71    | 16,32±16,85   | 0,03 (-19,55/19,48)                        | 0,99  |
| PIO basal       | 19,8±3,3       | 20,4±5,18     | 0,6 (-4,72/3,52)                           | 0,76  |
| Nº colirios     | 1,2±0,56       | 1,4±0,89      | 0,2 (-0,9/0,51)                            | 0,56  |
| PIO tras lavado | 25,50±3        | 27,40±3,29    | 1,9 (-5,28/1,48)                           | 0,25  |
| AV              | 0,39±0,14      | 0,42±0,08     | 0,03 (-0,17/0,11)                          | 0,69  |
| RCE             | 2245,72±398,04 | 2480±379,22   | 234,28 (-777,48/308,91)                    | 0,37  |

ACV: Volumen de cámara anterior; ACD: Profundidad de cámara anterior; ANG: Ángulo camerular; T Glauco: Tiempo de evolución del glaucoma (en años); RCE: Recuento celular endotelial.

141

### 3.7. AGUDEZA VISUAL (AV)

Una vez analizados los parámetros de eficacia (PIO y medicación hipotensora), se analizarán los referentes a la seguridad del procedimiento.

Todos los pacientes presentaban, pues era criterio de inclusión en el estudio III, una AV preoperatoria comprendida entre 0,6 y 0,1. Todos los pacientes presentaban mejor AV que la preoperatoria al final del seguimiento. La AV media preoperatoria era de 0,4±0,12 y la final fue de 0,8±0,17 (P<0,001).

La tabla 89 muestra los valores medios de AV durante el seguimiento, mostrados de forma gráfica en la figura 88.

**Tabla 89.** Valores medios de AV durante el seguimiento.

| Seguimiento   | N  | AV media | Desviación Estándar | AV mínima | AV máxima |
|---------------|----|----------|---------------------|-----------|-----------|
| Preoperatorio | 20 | 0,4      | 0,12                | 0,2       | 0,6       |
| 1 día         | 20 | 0,62     | 0,24                | 0,1       | 1         |
| 1 semana      | 20 | 0,76     | 0,17                | 0,4       | 1         |
| 1 mes         | 20 | 0,77     | 0,18                | 0,4       | 1         |
| 3 meses       | 19 | 0,77     | 0,19                | 0,2       | 1         |
| 6 meses       | 20 | 0,8      | 0,17                | 0,4       | 1         |

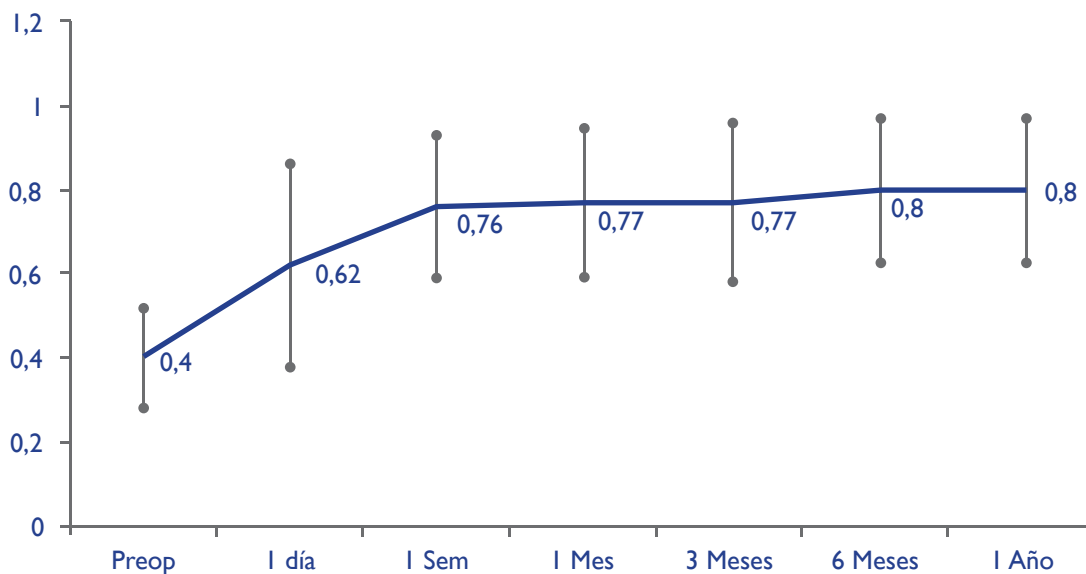


Figura 88. Media  $\pm$  DE de la AV durante el seguimiento.

La mejoría de AV respecto a la basal fue significativa en todas las visitas del seguimiento (Tabla 90).

Tabla 90. Media de las diferencias de la AV durante el seguimiento.

| Mejoría de AV | N  | Media | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia |          | p      |
|---------------|----|-------|---------------------|---------------------------|----------|--------|
|               |    |       |                     | Inferior                  | Superior |        |
| 1 día         | 20 | 0,22  | 0,25                | 0,1                       | 0,33     | <0,001 |
| 1 semana      | 20 | 0,35  | 0,18                | 0,27                      | 0,44     | <0,001 |
| 1 mes         | 20 | 0,36  | 0,2                 | 0,27                      | 0,46     | <0,001 |
| 3 meses       | 19 | 0,37  | 0,2                 | 0,27                      | 0,47     | <0,001 |
| 6 meses       | 20 | 0,4   | 0,19                | 0,31                      | 0,49     | <0,001 |
| 1 año         | 20 | 0,39  | 0,17                | 0,32                      | 0,47     | <0,001 |

### 3.8. RECuento ENDOTELIAL

El otro parámetro de seguridad analizado fue la variación en la densidad media de células endoteliales. La medida pudo obtenerse en 16 de los pacientes (80%) antes y al año de la cirugía.

El recuento endotelial medio descendió de  $2289,64 \pm 393,5$  células/mm<sup>2</sup> en la visita basal a  $1986,95 \pm 520,58$  células/mm<sup>2</sup> al final del seguimiento. Eso significa un descenso del 13,22%, que es estadísticamente significativo ( $P=0,001$ ).

La tabla 91 muestra los valores medios de densidad celular endotelial a lo largo del seguimiento, datos que se exponen de forma gráfica en la figura 89.

Tabla 91. Datos de RCE (recuento celular endotelial) medio a lo largo del seguimiento.

| Seguimiento     | N  | RCE medio | Desviación Estándar | RCE mínimo | RCE máximo |
|-----------------|----|-----------|---------------------|------------|------------|
| I Preoperatorio | 16 | 2289,64   | 393,5               | 1805       | 3154       |
| I mes           | 12 | 2122,75   | 692,95              | 1080,7     | 3186       |
| 6 meses         | 11 | 2297,35   | 369,04              | 1708       | 2976       |
| I año           | 16 | 1986,95   | 520,58              | 1096,4     | 2853,2     |

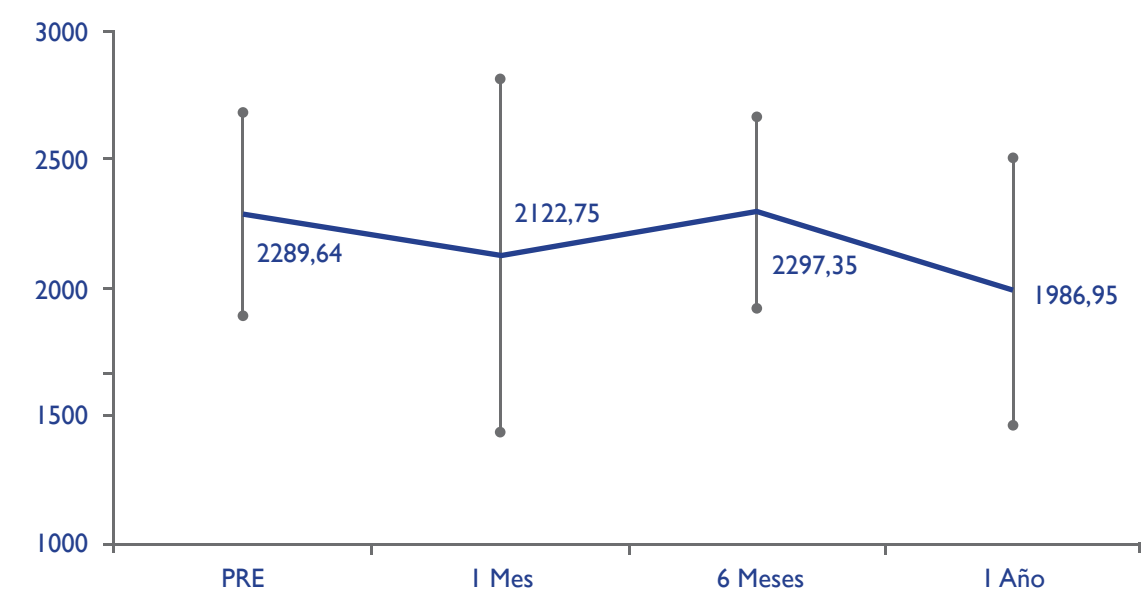


Figura 89. Media del RCE a lo largo del seguimiento.

La diferencia entre el recuento preoperatorio y el obtenido en todas las visitas del seguimiento solo fue significativa en la visita anual, tal y como se aprecia en la tabla 92, aunque existe tendencia a la significación en las otras dos visitas.

Tabla 92. Media de las diferencias del recuento celular endotelial (RCE) durante el seguimiento.

| Descenso de RCE | N  | Media  | Desviación Estándar | 95% IC para la diferencia Inferior | Superior | p     |
|-----------------|----|--------|---------------------|------------------------------------|----------|-------|
| I mes           | 12 | 197,53 | 374,95              | -40,7                              | 435,77   | 0,095 |
| 6 meses         | 11 | 143,74 | 2241,17             | -18,28                             | 305,77   | 0,076 |
| I año           | 16 | 302,69 | 288,68              | 148,88                             | 456,52   | 0,001 |

### 3.9. CONTRASTE MULTIVARIADO

Se realizó un análisis multivariado para evaluar si las diferencias en la visualización de los implantes, en base a los grupos descritos previamente, influían en los resultados de eficacia y seguridad del procedimiento. No se observó ninguna diferencia entre los tres grupos.

Primero se determinarían las tendencias en cuanto a parámetros de eficacia. El grupo 2 (dos implantes visualizables, uno profundo) presentó una PIO al día de la cirugía mayor que los otros dos grupos. Los niveles de PIO se igualan a partir de la semana entre los tres grupos (Figura 90).

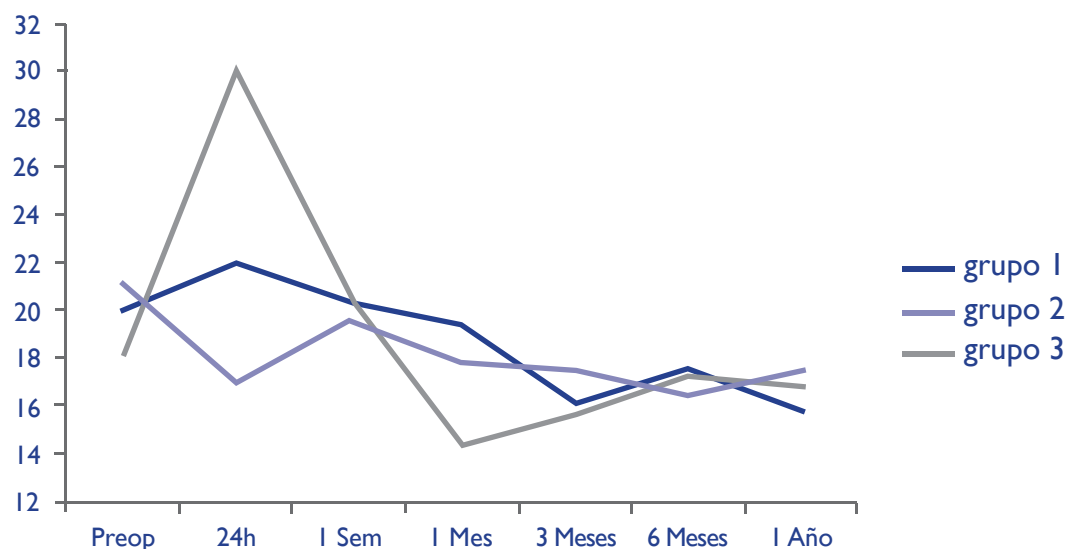


Figura 90. Comparación de los niveles tensionales entre los tres grupos en función de la gonioscopia.

En cuanto al número de colirios empleados por cada grupo, no se encuentran, de nuevo, diferencias entre los 3 grupos, aunque parece existir tendencia a una menor necesidad de fármacos en el grupo 3 (Figura 91).

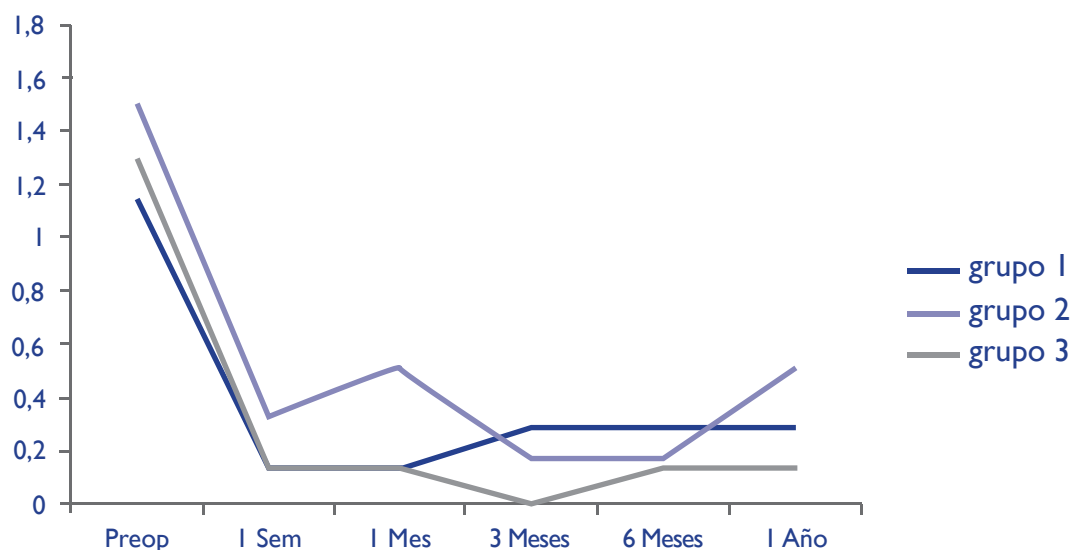


Figura 91. Comparación del número de colirios entre los tres grupos en función de la gonioscopia.

Tres pacientes recibieron un solo implante trabecular. En nuestro estudio, se objetivan resultados tensionales similares entre uno o dos iStent (Figura 92), aunque la PIO al día de la cirugía es mayor en el grupo de un GTS-400.

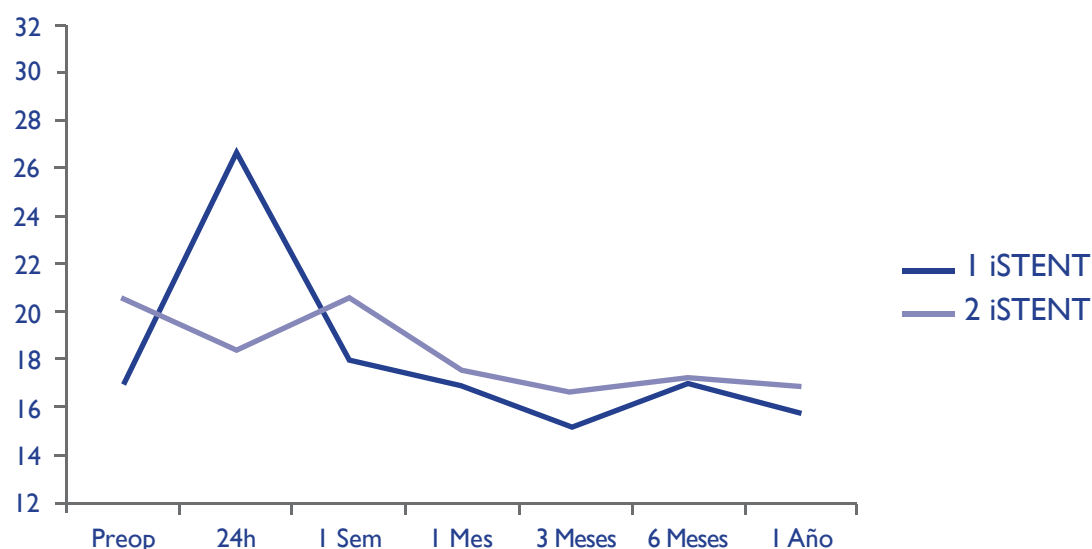


Figura 92. Comparación de los niveles tensionales según el número de implantes.

El número de colirios empleados fue también muy similar entre ambos grupos (Figura 93).

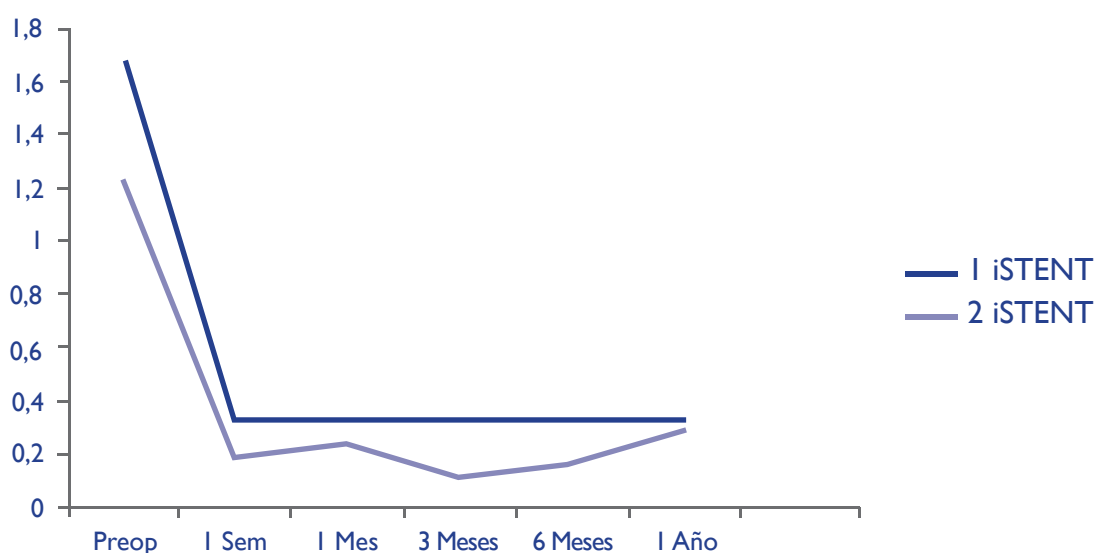


Figura 93. Comparación del número de colirios según el número de implantes.

En cuanto al análisis de seguridad del procedimiento, ya referimos que de los 20 pacientes incluidos en el estudio, en 16 de ellos se pudo obtener el recuento endotelial antes y al año de la cirugía. En cambio, solo en la mitad de ellos (ocho pacientes) se pudo realizar la prueba en todas las visitas, lo que dificulta la comparación de resultados entre los tres grupos, pues la muestra es más reducida si cabe. Con todo, se observa cierta tendencia a una mayor pérdida en el grupo I (Figura 94).



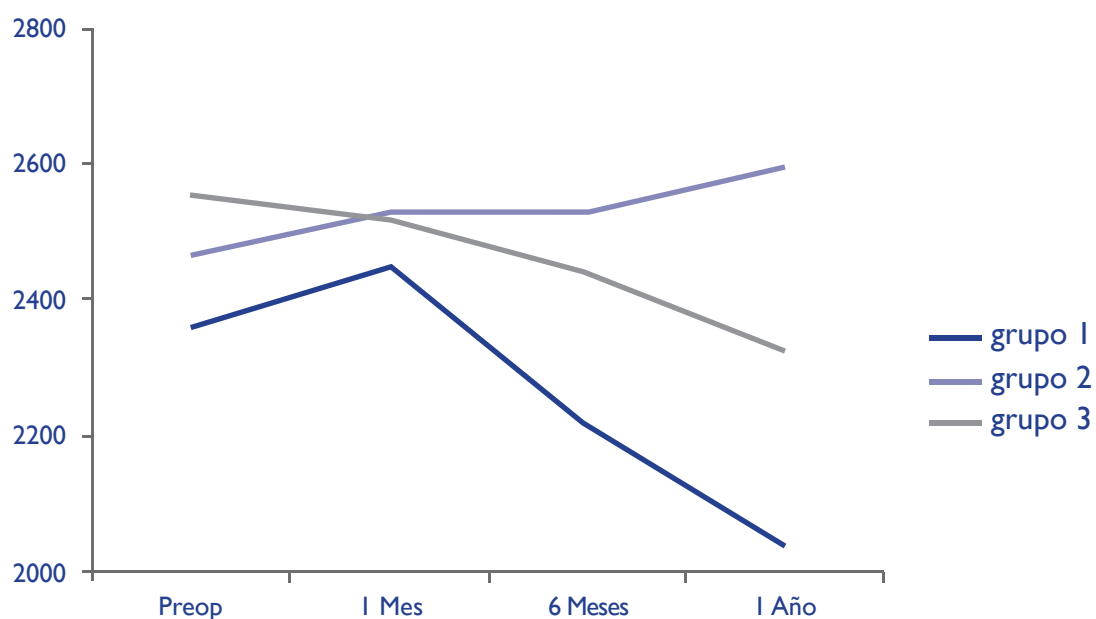


Figura 94. Comparación del recuento endotelial entre los tres grupos en función de la gonioscopia.

La agudeza visual fue similar entre los tres grupos durante el seguimiento (Figura 95).

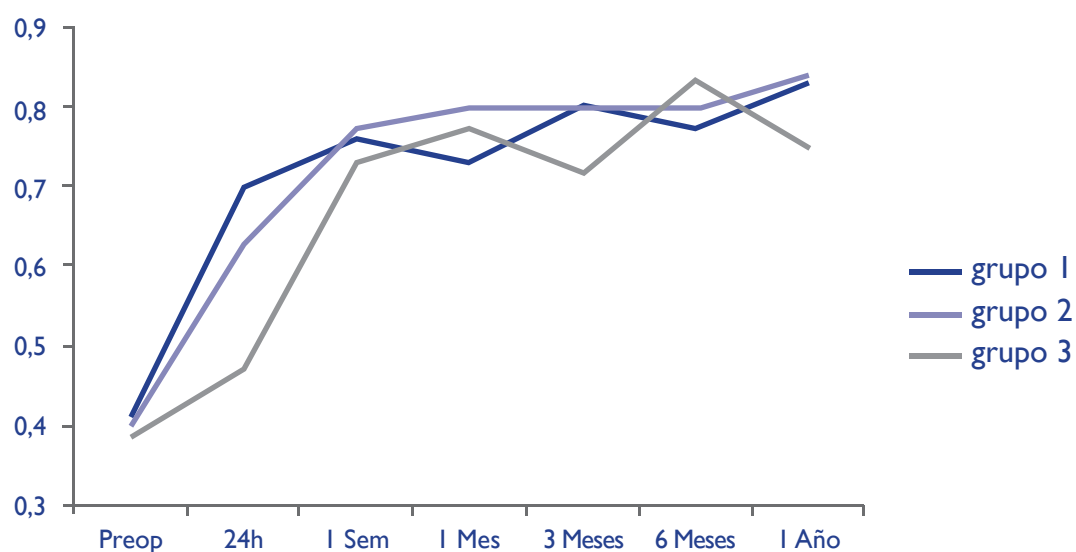
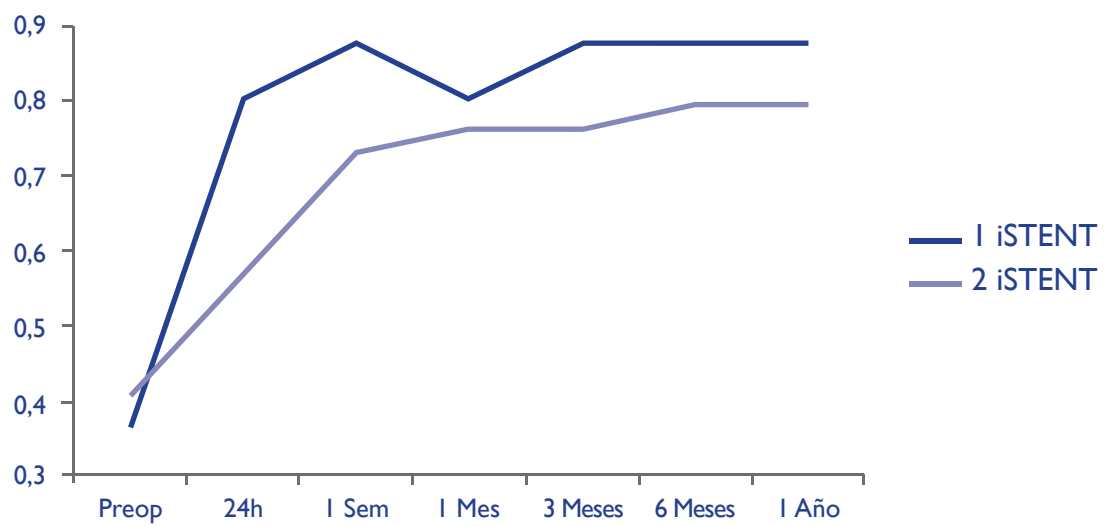


Figura 95. Comparación de la AV entre los tres grupos en función de la gonioscopia.

Solo en uno de los pacientes de los tres que recibieron un implante se pudo realizar el recuento endotelial en todas las visitas, lo que impide el análisis de los resultados del recuento en función del número de implantes.

La agudeza visual fue parecida en ambos grupos (Figura 96).



**Figura 96.** Comparación de la agudeza visual según el número de implantes.



## DISCUSIÓN

---



La discusión se ha estructurado en dos partes. En primer lugar se analizan por separado los resultados de cada uno de los tres estudios incluidos en la tesis doctoral para, a continuación, resumir y analizar dichos resultados en su conjunto, comparando a su vez los resultados obtenidos con los publicados previamente con esta técnica y con los de otras cirugías angulares similares.

En segundo lugar se discute la repercusión de estos resultados en el manejo de los pacientes con glaucoma, abordando los posibles puntos fuertes y débiles de la técnica y su situación dentro del escalón terapéutico de la terapia antiglaucomatosa.

### ■ 1. ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-100 EN CIRUGÍA COMBINADA DE CATARATA Y GLAUCOMA SOBRE PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO

#### 1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el estudio I procedían de la consulta de la Unidad de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio están acorde al tipo de pacientes vistos en tal Unidad, con una edad media cercana a los 75 años y leve predominio femenino.

Los criterios de exclusión del estudio I incluían cualquier tipo de glaucoma de ángulo cerrado, así como glaucomas secundarios excepto el pigmentario y el pseudoexfoliativo. De este modo, la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio I presentaban GPAA (casi un 80%), correspondiendo el 20% restante a glaucoma pigmentario y pseudoexfoliativo, ambos a partes iguales. Tal distribución se asemeja a la que observamos en estudios de diseño similar. Así, Spiegel y cols<sup>102</sup> incluían un 74,13% de GPAA, un 17,24% de PEX y 8,62% de PIGM. La exclusión de ángulos estrechos deriva de la necesidad de un ángulo abierto para la inserción del iStent durante la cirugía. Del mismo modo permite que los pacientes tengan características biométricas similares.

El seguimiento mínimo de los pacientes fue de tres años, con un seguimiento medio de casi 54 meses (cuatro años y medio) y una mediana de 60 meses (cinco años), lo que permite afirmar que se trata de un seguimiento a largo plazo. De hecho, ningún estudio publicado hasta la fecha alcanza tal seguimiento en pacientes con iStent, siendo el máximo seguimiento publicado de 15 meses.

Se produjeron pérdidas durante el seguimiento. Tales pérdidas, consideradas esperables habida cuenta del largo seguimiento del estudio, derivaban de problemas de salud que impedían el desplazamiento o cambio de residencia. Los fallecimientos acontecidos guardan relación con la avanzada edad de los pacientes y la existencia de comorbilidades cardiovasculares previas a la inclusión en el estudio. Con todo, más del 63% de los pacientes fueron seguidos durante cinco años.

#### 1.2 CIRUGÍA

Los cirujanos que participaron en el estudio I fueron instruidos a seguir sus pautas habituales durante la facoemulsificación. Eso incluía la libre elección de LIO, lo que explica que no exista un modelo único de LIO en nuestros pacientes. Con todo, eran lentes acrílicas colocadas en saco capsular, por lo que no se esperan diferencias derivadas de la LIO.

Este estudio incluía los primeros pacientes que recibieron el iStent en la Unidad de Glaucoma del

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Carlos, y formaba parte de unos de los primeros estudios del iStent a nivel mundial. Así, eran de esperar problemas técnicos como el fallo en el botón de expulsión del aplicador, que apareció en dos de los pacientes. La técnica de inserción del iStent Glaukos® GTS-100 requiere, como cualquier técnica quirúrgica, una curva de aprendizaje, derivada del especial diseño del iStent. Los cirujanos que participaron en el estudio tenían vasta experiencia en la cirugía del glaucoma, incluida la cirugía angular. Con todo, no se puede descartar que los resultados puedan estar influenciados por ser los primeros casos operados por los cirujanos participantes en el estudio. A pesar de esto, la necesidad de varios intentos para el implante del iStent fue similar a la descrita, pues en nuestro estudio se consiguió en uno o dos intentos en el 94% de los pacientes, porcentaje comunicado como del 84% en otros estudios<sup>101,102</sup>. Es importante reseñar que ambos artículos incluyen pacientes de este estudio, por lo que los resultados del mismo influyen en los publicados en ambos artículos. Con todo, los pacientes de este estudio significan una minoría de los incluidos en los dos artículos (que presentan los resultados de un mismo grupo de pacientes pero con un seguimiento distinto).

Se realizó seguimiento gonioscópico a los pacientes durante el seguimiento, para comprobar la correcta localización del implante, así como el estado de la luz del iStent. Se observó una incorrecta posición del iStent en el 21% de los pacientes. Se trata de un porcentaje elevado, pero lógico habida cuenta de que se trataba, como ya hemos comentado, de los primeros casos intervenidos por los cirujanos que participaron en el estudio. Estudios que incluían también los primeros casos intervenidos encuentran tasas de mal posición del iStent de hasta el 14%<sup>102</sup>, mientras que el estudio que incluye un mayor número de casos informa de un 3% de iStent en incorrecta posición<sup>105</sup>. Otros dos iStent (10,5%) estaban parcialmente ocluidos por SAP, pero no se consideró necesario tratamiento alguno, pues la presión intraocular había disminuido y era razonable asumir que la zona no ocluida por el iris permitía el paso de humor acuoso hacia el conducto de Schlemm. Porcentajes similares de obstrucción del iStent han sido hallados, variando del 4%<sup>105</sup> al 16,6%<sup>102</sup>.

### 1.3 RESULTADOS TENSIONALES

Los pacientes experimentaron un descenso tensional significativo tras la cirugía, cifrado al final del seguimiento en un 16,33%, con una reducción media de la PIO de 3,16 mmHg. El valor de PIO preoperatoria se obtuvo sin periodo de lavado, con todos los pacientes recibiendo, al menos, un colirio antiglaucomatoso. Durante el seguimiento, la decisión de iniciar tratamiento médico era a criterio del médico, para asemejar el estudio a la práctica clínica habitual.

A corto y medio plazo, los resultados obtenidos en el estudio I son similares a los publicados en otros estudios con diseño similar, en los que se analiza el descenso tensional respecto a la PIO preoperatoria con tratamiento (Tabla 93). El descenso obtenido a los tres meses es similar al obtenido en el artículo con seguimiento de seis meses (en el que se incluyen pacientes de este estudio)<sup>101</sup>. Al año, en cambio, los resultados de este estudio son más discretos que los publicados al año de seguimiento con los pacientes del anterior<sup>102</sup>, donde se obtiene un descenso porcentual claramente superior (26% vs 11,28). Los otros dos artículos publicados tienen seguimiento de 12<sup>105</sup> y 15 meses<sup>103</sup>. Uno de ellos es el único que muestra resultados más discretos pero, por contra, es el de mayor peso estadístico, por su tamaño muestral más amplio. El estudio de Fea consigue descensos tensionales mayores de los obtenidos en este estudio.

**Tabla 93.** Resultados tensionales de cirugía combinada catarata-iStent.

|                                | Nº de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Descenso medio de PIO (%) |
|--------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|
| Spiegel et al <sup>101</sup>   | 48              | 6                   | 5,7±3,8                      | 26,5                      |
| Spiegel et al <sup>102</sup>   | 42              | 12                  | 4,4±4,5                      | 26                        |
| Fea <sup>103</sup>             | 12              | 15                  | 3,2±3,0                      | 17,3                      |
| Samuelson et al <sup>105</sup> | 106             | 12                  | 1,5±3,0                      | *                         |
| <b>Estudio I</b>               | 19              | 3                   | 5,11±2,83                    | 26,26                     |
|                                |                 | 12                  | 2,22±2,94                    | 11,28                     |
|                                |                 | 36                  | 3,44±3,03                    | 17,79                     |
|                                |                 | 53,68               | 3,16±3,9                     | 16,33                     |
|                                |                 | 60                  | 3,5±4,14                     | 17,74                     |

\* Dato no disponible.

Como ya se ha comentado, no se han publicado seguimientos tan largos en pacientes intervenidos de cirugía combinada de cataratas e iStent, lo que imposibilita comparar nuestros resultados a largo plazo.

#### 1.4 TRATAMIENTO HIPOTENSOR

Para evaluar la eficacia de un tratamiento quirúrgico en glaucoma, no solo debe analizarse el descenso tensional, sino también la reducción en el uso de colirios antiglaucomatosos. Como ya se ha referido, todos los pacientes recibían tratamiento antes de la cirugía. Por el contrario, un 42,1% de ellos no empleaban tratamiento alguno al final del seguimiento, habiéndose reducido el número medio de colirios en 0,47. Es decir, se evitó el uso de colirios al final del seguimiento en casi la mitad de los pacientes, y se redujo el número medio de fármacos en casi medio colirio. El porcentaje de pacientes libres de tratamiento se fue reduciendo durante el seguimiento, quedando sólo tres de los doce pacientes que alcanzaron los cinco años de seguimiento (25%) sin colirios antiglaucomatosos, con una práctica mayoría (42%) empleando un solo colirio.

De nuevo no se puede comparar la reducción del uso de colirios a largo plazo, pero sí a corto y medio plazo (Tabla 94).



Tabla 94. Tratamiento antiglaucomatoso tras cirugía combinada catarata-iStent.

|                                | Nº de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de colirios | Pacientes libres de tratamiento (%) |
|--------------------------------|-----------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Spiegel et al <sup>101</sup>   | 48              | 6                   | 1,5±0,7 vs 0,5±0,8†        | 70                                  |
| Spiegel et al <sup>102</sup>   | 42              | 12                  | 1,2±0,7                    | *                                   |
| Fea <sup>103</sup>             | 12              | 15                  | 2,0±0,9 vs 0,4±0,7†        | 67                                  |
| Samuelson et al <sup>105</sup> | 106             | 12                  | 1,4±0,8                    | 85                                  |
| <b>Estudio I</b>               | 19              | 3                   | 1,22±0,55                  | 88,8                                |
|                                |                 | 12                  | 1,17±0,51                  | 83,3                                |
|                                |                 | 36                  | 0,72±0,67                  | 50                                  |
|                                |                 | 53,68               | 0,47±0,96                  | 42,1                                |
|                                |                 | 60                  | 0,15±0,9                   | 23,1                                |

†: dato no disponible, se muestra la media preoperatoria frente a la media postoperatoria;

\*: dato no disponible.

Como se puede observar en la tabla, los resultados en la reducción del número de colirios es muy similar en los distintos estudios analizados. Así, al año de seguimiento, el descenso medio de colirios era muy similar entre los cuatro estudios (en torno a 1,2-1,3). De igual modo, el porcentaje de pacientes libres de tratamiento al año (o 15 meses en el caso de estudio de Fea) rondaba el 85%, excepto en el caso del italiano que era del 67%.

En este estudio I apareció un importante aumento del número de colirios empleados en el quinto año de seguimiento, en el que un paciente empleaba incluso tres colirios (ese paciente fue programado para cirugía filtrante pocos meses después de la visita de los cinco años). 12 de los 19 pacientes incluidos en el estudio alcanzaron cinco años de seguimiento. No se puede concluir que el efecto de los implantes se reduzca a partir de los cuatro años, pues a pesar de emplear un número similar de colirios existe un descenso de la PIO cercano al 18% a los cinco años de seguimiento. Sí parece claro que existe un descenso de la eficacia del procedimiento a partir de los tres meses de la cirugía, que se hace mayor al final del seguimiento. El mantenimiento de un nivel tensional estable durante la evolución puede atribuirse al incremento en el número medio de colirios, aunque tal incremento no fue significativo hasta el quinto año de seguimiento, en que dejaba de haber significación estadística respecto al número de colirios previos a la cirugía. Con todo, es importante destacar que existe un descenso significativo de la PIO al final del seguimiento, que, habida cuenta del similar empleo de fármacos, se debe atribuir al procedimiento quirúrgico. Analizando las variables preoperatorias, no se encontraron diferencias en parámetros como PIO, número y tipo de colirios empleados, etc. Del mismo modo, el tipo de glaucoma de esos pacientes presentaba una proporción similar al hallado en el común de los pacientes (GPPA 83,33%, PIGM 8,33% y PEX 8,33%). La paciente que requirió cirugía filtrante justo tras la visita de los cinco años tenía un GPPA, con una PIO previa de 23 mmHg con dos colirios (una prostaglandina y un IAC), y presentó en la visita de los cinco años una PIO de 23 mmHg con tres colirios antiglaucomatosos y progresión en la campimetría.

## 1.5. TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO

Se establecieron dos parámetros de éxito a la hora de evaluar los resultados obtenidos con el iStent:

- Éxito absoluto: PIO menor o igual a 18 mmHg sin tratamiento.
- Éxito relativo: PIO menor o igual a 18 mmHg con tratamiento o menor o igual a 21 mmHg sin tratamiento.

De este modo, podemos establecer que el estudio I alcanza una tasa de éxito absoluto al final del seguimiento del 31,5% (Figura 97). El éxito relativo fue del 78,95% (figura 98).

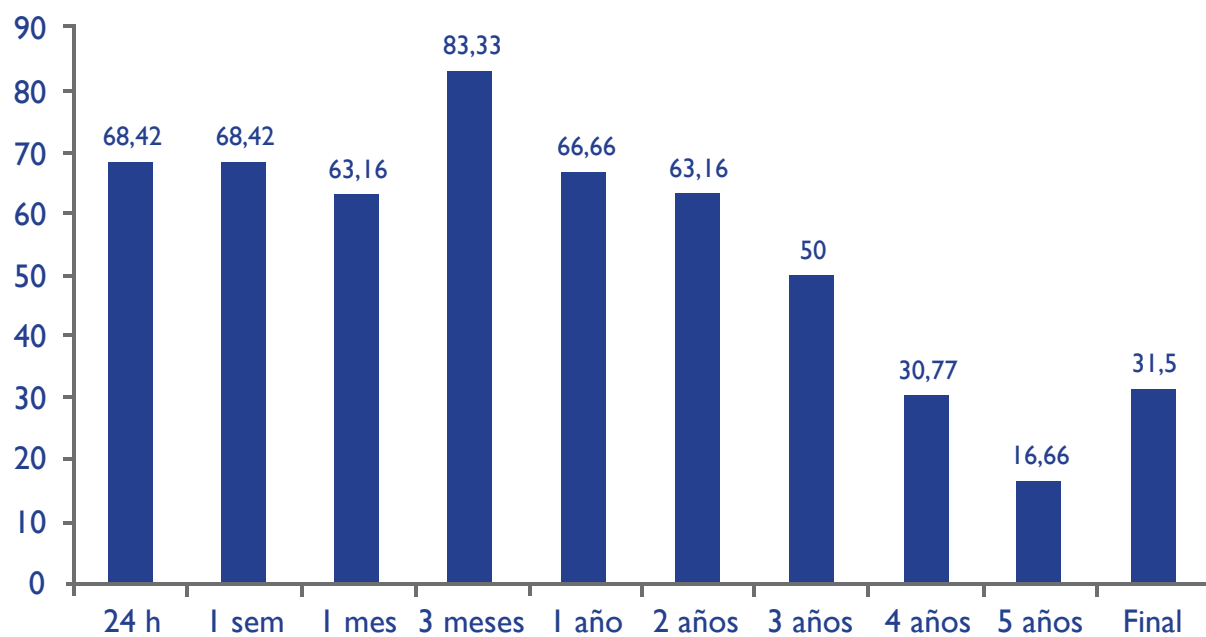


Figura 97. Tasa de éxito absoluto del procedimiento.

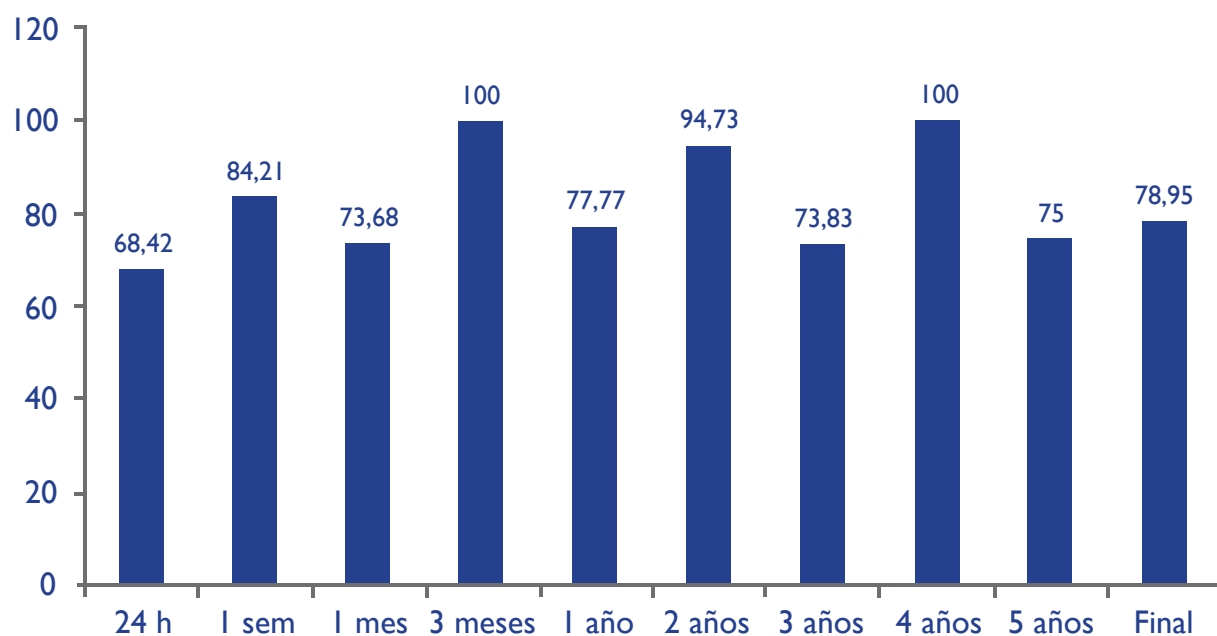


Figura 98. Tasa de éxito relativo del procedimiento.

Se observa una reducción de la eficacia del procedimiento a partir del tercer año de seguimiento, fundamentalmente en la respuesta completa; reducción que se hace mayor en la visita de los cinco años. Se podría argumentar la existencia de cambios ultraestructurales en la malla trabecular a largo plazo que pudieran explicar este descenso de eficacia a largo plazo, pero sólo un estudio histológico podría dar respuesta a este interrogante. Quizá el tipo de glaucoma presente determine la respuesta a largo plazo de iStent, pero con los resultados no se puede teorizar sobre ello, pues la distribución del tipo de glaucoma entre los pacientes seguidos cinco años es similar al existente en todos los pacientes incluidos en el estudio.

Porcentajes similares de éxito se han publicado anteriormente. Así, dos estudios con seguimiento a un año refieren un porcentaje de pacientes con PIO menor o igual a 21 mmHg sin medicación del 69,1%<sup>102</sup> y del 72%<sup>105</sup>, similar al 72,22% que encontramos en el estudio I en ese momento del seguimiento. No existen artículos con mayor seguimiento, por lo que no se pueden comparar nuestras tasas de éxito a largo plazo.

## **I.6 AGUDEZA VISUAL**

Como era de esperar, habida cuenta de la intervención de cataratas, se objetivó una mejoría significativa de la AV durante el seguimiento, sin efectos secundarios con repercusión visual relacionados con el implante iStent. Un solo paciente (5,26%) presentaba peor agudeza visual que la previa al final del seguimiento, a consecuencia de una DMAE atrófica.

## ■ 2. ESTUDIO II: ESTUDIO DE LA MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-100 EN COMBINACIÓN CON CIRUGÍA DE CATARATA VS CIRUGÍA DE CATARATA AISLADA EN PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO O HIPERTENSIÓN OCULAR

### 2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el estudio II procedían de la consulta de la Unidad de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio II están acorde al tipo de pacientes vistos en tal Unidad, con una edad media cercana a los 78 años y leve predominio femenino (57,7%).

Los criterios de exclusión del estudio II incluían cualquier tipo de glaucoma de ángulo cerrado, así como glaucomas secundarios excepto el pigmentario y el pseudoexfoliativo. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio II presentaban GPAA (65,4%), leve o moderado. Un 23,1% presentaba hipertensión ocular y el 11,5% restante glaucoma pseudoexfoliativo. No se incluyó ningún paciente con glaucoma pigmentario en el estudio.

Existen en la literatura tres estudios de diseño similar a este (prospectivo, controlado y aleatorizado). Uno es el realizado por nuestro grupo, que incluye a los mismos pacientes incluidos en el actual, pero con un año de seguimiento<sup>104</sup>. El objetivo principal era el estudio fluorofotométrico del efecto del iStent en la dinámica del humor acuoso, aunque también analizó resultados tensionales. Los otros dos estudios son de diseño parecido, pero difieren en el número de pacientes. Uno de ellos incluye un total de 36 pacientes<sup>103</sup> y el otro 240<sup>105</sup>. Estos dos últimos estudios incluyen sólo pacientes con GPAA, siendo el resto de criterios de inclusión similares al estudio II. El estudio con mayor número de pacientes incluía solo GPAA leve-moderado, al igual que el estudio II, mientras que el otro no especifica el tipo de glaucoma incluido.

157

El seguimiento mínimo de los pacientes fue de tres años, con un seguimiento medio de 42 meses (tres años y medio) y una mediana de 42 meses. Ningún estudio publicado hasta la fecha alcanza tal seguimiento en pacientes con iStent, siendo el máximo seguimiento publicado de 15 meses.

Habida cuenta de que se trata de un estudio aleatorizado, es fundamental que no existan diferencias entre ambos grupos antes de la cirugía, pues de existir imposibilitarían la comparación. No se encontró ninguna diferencia significativa entre ambos grupos en ninguno de los parámetros cuantitativos o cualitativos, aunque se encontró tendencia a la significación en la PIO tras lavado, en la que existía una diferencia de 1,81 mmHg entre ambos grupos, con una PIO superior en el grupo COMBINADA ( $P=0,055$ ). Es importante resaltar, asimismo, que el grupo COMBINADA tenía un grosor corneal central superior al del grupo CATARATA en 22,33 micras ( $P=0,16$ ). El resto de parámetros cualitativos y cuantitativos presentaba resultados similares en los dos grupos.

### 2.2 CIRUGÍA

#### 2.2.1. FACOEMULSIFICACIÓN E IMPLANTE DE LIO

La cirugía de cataratas fue realizada sin complicaciones en los 26 pacientes incluidos en el estudio II. Al finalizar la misma, el cirujano implantaba la LIO, que elegía según su preferencia personal, sin existir una lente determinada a implantar en los pacientes incluidos en el estudio. Como consecuencia de ello, aparece la única diferencia significativa presente entre ambos grupos, pues la distribución de la LIO fue significativamente diferente ( $P=0,007$ ). Con todo, se trata de tres lentes de diseño similar (monobloque, acrílicas hidrofílicas) que fueron correctamente implantadas en el saco capsular, por lo que no debe suponerse ningún efecto sobre la eficacia hipotensora o la seguridad del procedimiento.

### 2.2.2. IMPLANTE DEL iSTENT GLAUKOS® GTS-100

En el estudio II se recogieron al finalizar la cirugía dos datos sobre el procedimiento de inserción del iStent. El primer parámetro recogido fue el número de intentos necesarios para el implante de cada uno de los dos iStent. En el caso del primer implante, se necesitó un solo intento en 13 de los 14 casos (92,85%), mientras que el segundo Glaukos® fue implantado en un solo intento en nueve de los 14 casos (64,28%). Como se puede apreciar, es más frecuente la necesidad de más de un intento para la implantación en el segundo iStent, debido al sangrado que puede acompañar a la implantación del primero y a la angulación y posición del aplicador necesaria para el segundo implante. Con todo, 22 iStent (78,5%) fueron implantados al primer intento, y 27 (96,4%) en uno o dos intentos. Solo uno de los artículos acerca del Glaukos® informa sobre el número de intentos necesarios para su implante, siendo el 84% de los iStent implantados en menos de tres intentos<sup>101</sup>.

El segundo parámetro analizado fue la dificultad para el implante, según referían los cirujanos al final del procedimiento. En la mitad de las cirugías el implante fue considerado muy fácil para el cirujano, y en la mitad restante fácil o difícil, sin ningún caso considerado muy difícil o extremadamente difícil. Se ha de recordar que los cirujanos incluidos en el estudio II ya tenían experiencia previa con el implante del Glaukos® GTS-100, lo que sin duda influye en la sensación de dificultad que el implante del iStent tiene para ellos.

Se realizó un control por gonioscopia de la situación de los implantes tras la cirugía. En seis casos (21,4%), no se consiguió un implante correcto del iStent, todos ellos en el segundo implante. La presencia de un sangrado a cámara anterior tras la inserción del primer implante fue la causa más probable de la incorrecta colocación del segundo implante y de la dificultad para la correcta evaluación de la posición del implante tras la cirugía.

Sólo apareció una complicación más importante, en forma de luxación de un iStent mal colocado hacia cámara anterior. El implante se adhirió al iris (en la región angular y sin contacto con el endotelio corneal) y no se movió durante todo el seguimiento, sin provocar inflamación o pérdida endotelial superior a la esperada, por lo que se no consideró necesaria la retirada.

## 2.3 ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS ANTIGLAUCOMATOSOS

### 2.3.1. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS EN TODOS LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO II

Considerando a todos los pacientes incluidos en el estudio II, se produjo una reducción de PIO significativa a partir de la primera semana de la cirugía, que alcanzó una media de  $1,81 \pm 3,55$  mmHg al final del seguimiento, lo que supone un descenso del 9,72%. Si consideramos la PIO previa tras lavado, el descenso medio al final del seguimiento fue de  $7,5 \pm 3,56$  mmHg, un 30,85%.

Se objetivó igualmente un descenso significativo en el número de colirios empleados por el total de los pacientes incluidos, con un descenso medio de  $0,38 \pm 0,9$  colirios (un 33,93%).

Los pacientes incluidos en el estudio II, sea cual fuere el tratamiento que recibieron, experimentaron un descenso significativo de la PIO y del número de colirios antiglaucomatosos empleados. Tal resultado era esperable, habida cuenta del efecto beneficioso que sobre la PIO tiene la cirugía de catarata<sup>109</sup>.

### 2.3.2. ESTUDIO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y NÚMERO DE COLIRIOS EN CADA UNO DE LOS GRUPOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO II

Es importante tener en cuenta a la hora de comparar la PIO en cada uno de los grupos que la necesidad o no de tratamiento médico se dejó a criterio médico. Esto supone un descenso tensional en ambos grupos, pues el objetivo, por lo general, era mantener una PIO por debajo de 21 mmHg (o incluso más baja según otros factores como la paquimetría, el campo visual, etc.). Por ello, es muy importante fijarse en la diferencia en el número de colirios necesarios en cada grupo para obtener tales niveles tensionales.

El grupo CATARATA experimentó al final del seguimiento un descenso significativo de la PIO de  $2,67 \pm 3,6$  mmHg, con un descenso medio del 11,26%. El descenso de PIO en este grupo solo fue significativo respecto al basal (PIO sin lavado) en la visita final ( $P=0,026$ ). De hecho, al año de la cirugía tenían una PIO mayor que la previa en  $1,08 \pm 4,4$  mmHg, lo que supone un aumento del 5,84%. A partir del año de seguimiento, y a pesar de experimentar tan solo un leve aumento del número de colirios antiglaucomatosos (de  $0,75 \pm 1,06$  al año a  $0,83 \pm 0,83$  a los dos años), se objetiva una reducción de la PIO, que alcanza un descenso de 3 mmHg en un solo año (pasa de  $19,58 \pm 2,39$  mmHg al año a  $16,58 \pm 2,8$  mmHg a los dos años de la cirugía). Es difícil explicar tal comportamiento tensional, no pudiéndose descartar un sesgo de medida en las mediciones de la PIO en el grupo CATARATA durante el primer año de seguimiento.

Se ha descrito un descenso tensional tras cirugía de catarata aislada variable, pero se acepta unos 2 mmHg de descenso medio<sup>112</sup>. Nuestro grupo control experimentó un descenso ligeramente superior, sin diferencias significativas en el número de colirios empleados.

El grupo COMBINADA experimentó al final del seguimiento un descenso tensional de  $1,07 \pm 3,47$  mmHg ( $P=0,27$ ), con un descenso porcentual medio de 3,69%. Este discreto y no significativo descenso tensional se acompaña de un descenso en el número de colirios empleados, que pasó de 1,14 a 0,64 colirios al final del seguimiento, un descenso medio con tendencia a la significación de  $0,43 \pm 0,85$  colirios ( $P=0,082$ ). Esto supone un 44% menos de colirios antiglaucomatosos en el grupo COMBINADA, consiguiendo que la mitad de los pacientes de este grupo estuvieran libres de tratamiento al final del seguimiento, empleando tan solo dos de ellos (14,3%) dos colirios.

El grupo COMBINADA obtenía los mejores resultados tensionales a los 6 meses de la cirugía, con un descenso medio significativo de la PIO de  $2,93 \pm 3,95$  mmHg (un 15,66%), con apenas 0,14 fármacos de media. A partir de ese momento se adivina una tendencia a un aumento de la PIO hasta el final del seguimiento. Así, el comportamiento tensional del grupo COMBINADA es más estable a lo largo del seguimiento, sobre todo tras la visita anual, que el comportamiento ya referido del grupo CATARATA, aunque a expensas de aumento del número de colirios antiglaucomatosos empleados (que pasó de  $0,14 \pm 0,53$  al año a  $0,64 \pm 0,74$  en la visita de los tres años). Con todo, es un comportamiento que parece ajustarse más a la práctica clínica que el acontecido en el grupo CATARATA.

Si tomamos como PIO previa la obtenida tras el lavado del efecto de los fármacos antiglaucomatosos que empleaban los participantes en el estudio II, obtenemos un descenso porcentual al final del seguimiento del 31,42% en el grupo CATARATA y del 28,64% en el grupo COMBINADA, diferencia que no era significativa ( $p=0,526$ ). Es decir, mientras que respecto a la PIO previas sin lavado, el descenso era significativamente mayor ( $p=0,016$ ) en el grupo CATARATA (a expensas de un mayor número de fármacos, pero sin significación), no se objetiva tal diferencia en el descenso de PIO respecto a la PIO previa tras lavado (teniendo además en cuenta que el grupo CATARATA empleaba al año de la cirugía una media de  $1,08 \pm 0,79$  fármacos frente al  $0,64 \pm 0,74$  que empleaba el grupo COMBINADA). Tal fenómeno se explica por la mayor PIO tras lavado que presentaba el grupo COMBINADA antes de la cirugía, diferencia respecto al grupo CATARATA que tenía ten-

dencia a la significación ( $P=0,055$ ). Es decir, el grupo COMBINADA partía de valores tensionales más altos antes de la cirugía, y consigue un descenso porcentual respecto a esos valores previos sin tratamiento similares al grupo CATARATA, empleando un menor número de colirios ( $p=0,16$ ).

Si comparamos los resultados tensionales de ambos grupos, se objetivan mejores resultados en el grupo COMBINADA hasta el año de seguimiento, con diferencias significativas desde el primer mes hasta el primer año ambos inclusive. A partir del año de seguimiento, las diferencias se invierten a favor del grupo CATARATA, con diferencia significativa tan solo al final del seguimiento ( $p=0,012$ ). Tal comparación en cada visita de seguimiento no da idea de la evolución de los datos de PIO a lo largo del seguimiento. El análisis de varianza (ANOVA) si analiza los datos en su conjunto, y arroja una diferencia significativa a favor del grupo CATARATA ( $p=0,012$ ), que deja de serlo ( $p=0,062$ ) si incluimos en el análisis el número de colirios a los dos y tres años de seguimiento (que, recordemos, era mayor en el grupo CATARATA). Si comparamos los resultados tensionales durante el seguimiento con la PIO previa tras lavado, empleando ANOVA, se obtiene una diferencia significativa, a favor del grupo CATARATA, cuantificada en 1,73 mmHg ( $p=0,016$ ).

Es interesante comparar también el descenso porcentual medio de PIO entre ambos grupos, pues aísla el efecto que la PIO previa pueda tener sobre las medidas. Así, si analizamos la PIO previa basal, sin lavado, se objetiva un descenso porcentual significativamente mayor en el grupo COMBINADA desde la visita del mes hasta la revisión anual. A partir de ésta, no se encontró diferencia significativa en el descenso porcentual. En cuanto al análisis del mismo considerando la PIO previa tras lavado, se hallaron resultados similares, con significación hasta la visita del año de seguimiento a favor del grupo COMBINADA.

En cuanto al número de colirios empleados por cada grupo, se observa una diferencia no significativa a favor del grupo COMBINADA, que emplea menor número de fármacos antiglaucomatosos durante todo el seguimiento, con tendencia a la significación en la visita anual ( $p=0,092$ ). El análisis de varianza también determina tal diferencia a favor del grupo COMBINADA, que no es significativa ( $p=0,134$ ).

Uno de los factores que puede influir en los resultados tensionales obtenidos por nuestros pacientes es la diferente reducción porcentual de la PIO que producen los distintos fármacos antiglaucomatosos. La EGS propone cuatro grupos como fármacos de primera línea en el tratamiento del glaucoma, pero no todos ellos consiguen el mismo descenso tensional<sup>245</sup>. Así, un meta-análisis recientemente publicado evidencia un descenso de entre el 29% y el 24% con prostaglandinas, del 19% en  $\beta$ -bloqueantes e inhibidores de anhidrasa carbónica y del 14% en  $\alpha 2$ -agonistas. Por lo tanto debemos analizar no solo el número de colirios empleados por los pacientes de ambos grupos, sino también que colirios eran los empleados, pues podría influir en los resultados tensionales. En el preoperatorio, el tipo de colirios empleados se distribuía según recoge la tabla 95.

Tabla 95. Tipo de colirios empleados en el preoperatorio en ambos grupos incluidos en el estudio II.

| Grupo Farmacológico  | Cirugía    |               |
|----------------------|------------|---------------|
|                      | CATARATA   | COMBINADA     |
| Prostaglandinas      | 5/10 (50%) | 2/12 (16,66%) |
| $\beta$ -bloqueantes | 2/10 (20%) | 8/12 (66,67%) |
| Pg+ $\beta$ -bloq    | 2/10 (20%) | 1/12 (8,33%)  |
| $\beta$ -bloq+IAC    | 1/10 (10%) | 1/12 (8,33%)  |

Pg+ $\beta$ -bloq: Combinación fija de prostaglandinas y  $\beta$ -bloqueantes;  $\beta$ -bloq+IAC: Combinación fija de  $\beta$ -bloqueantes e Inhibidores de Anhidrasa carbónica.



Se observa un mayor uso de prostaglandinas en el grupo CATARATA, frente a un empleo mayoritario de  $\beta$ -bloqueantes en el grupo COMBINADA. Estos resultados no concuerdan con el diferente comportamiento de ambos grupos tras el lavado farmacológico. Así, ambos grupos presentaban una PIO basal muy similar ( $18,5 \pm 3,18$  mmHg en el grupo CATARATA vs  $18,71 \pm 3,12$  mmHg en el grupo COMBINADA, ( $p=0,86$ ). Tras el lavado, la PIO entre ambos grupos fue diferente, con tendencia a la significación ( $p=0,055$ ), y presión media de  $23,33 \pm 1,3$  en el grupo CATARATA y  $25,14 \pm 2,85$  en el grupo COMBINADA. Habida cuenta del menor efecto hipotensor de los  $\beta$ -bloqueantes, sería de esperar una menor subida tensional tras el lavado en el grupo COMBINADA, resultado que es exactamente el contrario del acontecido en nuestros pacientes.

Analizamos, del mismo modo, los diferentes grupos farmacológicos empleados por los pacientes de cada grupo al final del seguimiento, momento en el que, recordemos, existía una diferencia no significativa ( $p=0,16$ ) a favor del grupo COMBINADA en el número de colirios empleados ( $1,08 \pm 0,79$  vs  $0,64 \pm 0,74$ ). Los datos se recogen en la tabla 96.

**Tabla 96.** Tipo de colirios empleados en la visita final en ambos grupos incluidos en el estudio II.

| Grupo Farmacológico                   | Cirugía      |              |
|---------------------------------------|--------------|--------------|
|                                       | CATARATA     | COMBINADA    |
| <b>Prostaglandinas</b>                | 3/9 (33,67%) | 4/7 (57,14%) |
| <b><math>\beta</math>-bloqueantes</b> | 2/9 (22,22%) | 1/7 (14,28%) |
| <b>Pg+<math>\beta</math>-bloq</b>     | 1/9 (11,11%) | 0            |
| <b><math>\beta</math>-bloq+IAC</b>    | 1/9 (11,11%) | 2/7 (28,56%) |
| <b>Pg+<math>\beta</math>-bloq+IAC</b> | 1/9 (11,11%) | 0            |
| <b>Pg+IAC</b>                         | 1/9 (11,11%) | 0            |

Pg+ $\beta$ -bloq: Combinación fija de prostaglandinas y  $\beta$ -bloqueantes;  $\beta$ -bloq+IAC: Combinación fija de  $\beta$ -bloqueantes e Inhibidores de Anhidrasa carbónica.

No se aprecian en la visita final diferencias sustanciales en el empleo de los distintos grupos farmacológicos que puedan influir en los resultados tensionales, aun cuando se adivina un mayor uso de las prostaglandinas en el grupo COMBINADA, lo que podría ayudar a un mejor resultado tensional (lo que es tan solo una hipótesis, más aún habida cuenta del paradójico efecto que el lavado del tratamiento tuvo antes de la cirugía sobre la PIO).

Los resultados tensionales obtenidos en el estudio II a medio plazo no pueden ser comparados con otros, pues el mayor seguimiento publicado hasta la fecha es de hasta 15 meses<sup>103</sup>. Si tenemos en cuenta los resultados obtenidos al año de la cirugía, podemos comparar nuestros resultados con los dos artículos ya comentados (Tabla 97).



Tabla 97. Resultados tensionales de cirugía combinada catarata-iStent.

|                                      | Nº de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Pacientes medio de PIO (%) |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>Fea<sup>103</sup></b>             |                 |                     |                              |                            |
| Grupo control                        | 24              | 15                  | 1.6±3.2                      | 9.25                       |
| Grupo iStent                         | 12              | 15                  | 3.2±3.0                      | 17.3                       |
| <b>Samuelson et al<sup>105</sup></b> |                 |                     |                              |                            |
| Grupo control                        | 112             | 12                  | 1.0±3.3<br>8.5±4.3†          | *                          |
| Grupo iStent                         | 106             | 12                  | 1.5±3.0<br>8.4±3.6†          | *                          |
| <b>Estudio II</b>                    |                 |                     |                              |                            |
| Grupo control                        | 12              | 12                  | -1.08±4.4<br>3.75±2.9†       | -9.37<br>15.75†            |
| Grupo iStent                         | 14              | 12                  | 1.71±3.6<br>8.14±4.38†       | 7.68<br>31.62†             |

†: dato respecto a PIO previa tras lavado.

\*: dato no disponible.

Se puede apreciar como el grupo control del estudio II experimenta un aumento de la PIO al año de la cirugía, al contrario que en los otros dos artículos, que presentan un descenso similar, entre 1 y 1,5 mmHg. El comportamiento del grupo control del estudio II no es el habitual, pues se ha descrito que la cirugía de catarata reduce la PIO, más aun en pacientes con GPAA (y en mayor medida si la tensión está descontrolada). Es complejo (como ya se comentó en la introducción) dar por buena una cifra de descenso medio tensional, pues hay mucha variabilidad en los distintos artículos que estudian este fenómeno, pero establecer una bajada media de 2 mmHg es algo aceptado hoy en día<sup>112</sup>. De los 12 pacientes incluidos en el grupo control del estudio II, nueve tenían GPAA, uno glaucoma pseudoexfoliativo (donde se han demostrado mayores descensos tensionales<sup>116</sup> y los dos restantes eran hipertensos oculares, donde el descenso esperado es similar al obtenido en pacientes sin glaucoma. Se debe tener en cuenta que ese leve aumento de la PIO al año de la cirugía en el grupo control se acompañó de un descenso de un 30,55% en el uso de colirios, con cerca del 60% de los pacientes sin tratamiento al año de la cirugía, lo que sin duda influye en el resultado tensional de los pacientes, que quizá estaban infra tratados. De hecho, si consideramos la PIO previa tras lavado de colirios, el grupo control experimentó un descenso tensional de 3,75 mmHg, lo que supone algo más del 16%. Con todo, y como ya se comentó previamente, no parece existir una explicación plausible de este aumento tensional al año de la cirugía, más aun si se tiene en cuenta el descenso que experimenta posteriormente.

En cuanto al descenso tensional obtenido con el iStent, el estudio II presenta resultados similares a los hallados en el estudio multicéntrico desarrollado en USA<sup>105</sup>, mientras que el descenso obtenido en el estudio italiano es superior, prácticamente el doble<sup>103</sup>. No se pueden analizar los resultados tensionales sin tener en cuenta el tratamiento hipotensor que recibían los pacientes, pues influye directamente sobre aquel (Tabla 98).

**Tabla 98.** Tratamiento antiglaucomatoso tras cirugía combinada catarata-iStent.

|                                      | Nº de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Pacientes medio de PIO (%) |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>Fea<sup>103</sup></b>             |                 |                     |                              |                            |
| Grupo control                        | 24              | 15                  | 1.9±0.7 vs 1.3±1.0†          | 24                         |
| Grupo iStent                         | 12              | 15                  | 2.0±0.9 vs 0.4±0.7†          | 67                         |
| <b>Samuelson et al<sup>105</sup></b> |                 |                     |                              |                            |
| Grupo control                        | 112             | 12                  | 1.0±0.8                      | 65                         |
| Grupo iStent                         | 106             | 12                  | 1.4±0.8                      | 85                         |
| <b>Estudio II</b>                    |                 |                     |                              |                            |
| Grupo control                        | 12              | 12                  | 0.33±1.15                    | 58.3                       |
| Grupo iStent                         | 14              | 12                  | 1±0.78                       | 92.9                       |

†: dato no disponible, se muestra la media preoperatoria frente a la media postoperatoria.

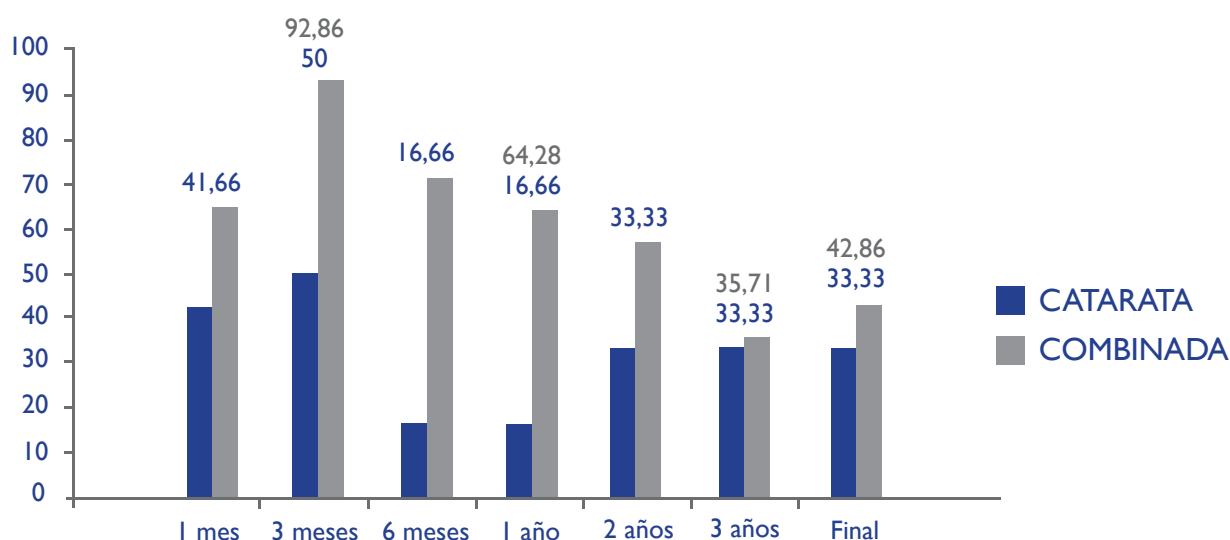
Los resultados del estudio II son similares a los del estudio multicéntrico<sup>105</sup>, que solo difiere del presente en el mejor resultado obtenido en el grupo control. Este excelente resultado tensional en el grupo control conduce a la no existencia de una diferencia significativa en la PIO en dicho estudio, aun cuando si existe tal diferencia en el descenso del número de colirios empleados. De hecho, el descenso de PIO medio al año de cirugía frente a la PIO previa tras lavado era muy similar entre el grupo control y el iStent (8,5±4,3 vs 8,4±3,6).

163

El estudio realizado por Fea<sup>103</sup> consigue resultados superiores a los obtenidos en el estudio II en cuanto al descenso tensional (17,3% vs 9,14%), pero no el número de colirios (80% vs 87,72%), con mayor porcentaje de pacientes libres de tratamiento en el estudio II (67% vs 92,9%), aunque no se debe olvidar que el estudio de Fea tiene una duración ligeramente superior.

## 2.4 TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO

En cuanto a la tasa de éxito absoluto (PIO menor o igual a 18 mmHg sin tratamiento), se apreció una ligera superioridad del grupo COMBINADA (Figura 99).



**Figura 99.** Éxito absoluto en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

Tal superioridad es muy manifiesta en la revisión anual (16.66% vs 64.28%), tendiendo a igualarse a partir de ese momento por la mejoría de resultados tensionales que experimenta el grupo control.

La tasas de éxito relativo es similar entre ambos grupos (Figura 100), con una ligera superioridad del grupo CATARATA en la visita de los 2 años y la final. Este resultado es secundario al mayor uso de colirios en esos dos momentos del seguimiento por el grupo CATARATA, lo que eleva el número de pacientes con PIO menor o igual a 18 mmHg con tratamiento en dicho grupo.

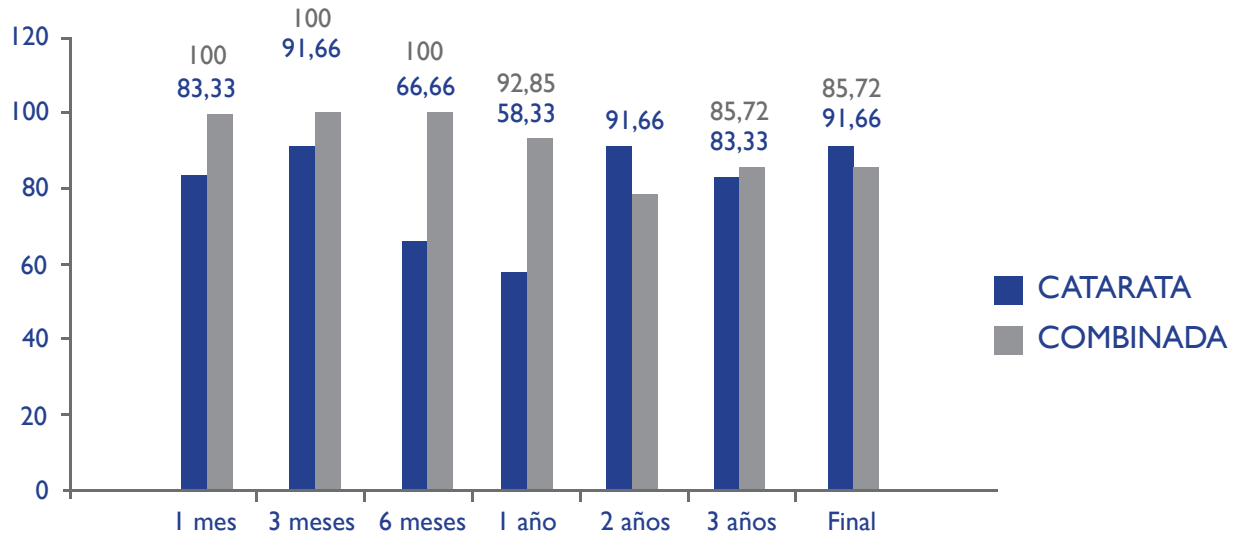


Figura 100. Éxito relativo en ambos grupos a lo largo del seguimiento.

## 2.5. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE LA CIRUGÍA

El análisis de las posibles variables predictoras de éxito arroja algunos resultados dignos de mención. Si se analizan primero incluyendo a todos los pacientes, no se aprecia significación en ninguna de las variables cualitativas analizadas, pero si se observa cierta tendencia en el tipo de glaucoma, existiendo peor respuesta (determinada como menor tasa de respuesta completa) en los pacientes con GPAA, y mejor respuesta en el glaucoma pseudoexfoliativo y en la hipertensión ocular, aunque el bajo número de pacientes en cada grupo con estas formas de glaucoma dificulta obtener resultados sólidos. Es esperable que en pacientes con hipertensión ocular exista menor alteración de la malla trabecular (cuya ultraestructura se altera por efecto de un aumento mantenido de la PIO<sup>246</sup>), por lo que el descenso tensional tras la cirugía (sea catarata aislada, sea asociada a iStent) es mayor que en los pacientes con glaucoma ya establecido. Esa tendencia parece confirmarse cuando se observa que el tiempo de evolución del glaucoma era mayor en los pacientes que no obtenían respuesta completa (6,35 vs 3,63 años). Los pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo podrían beneficiarse del efecto lavado del ángulo camerular que supone la facoemulsificación. En cuanto al análisis de las variables cuantitativas, solo se observó significación estadística en un parámetro. La biometría era mayor en los pacientes que no obtenían respuesta completa ( $p=0,008$ ), con una diferencia media de 1,74 mm en la longitud axial de estos pacientes frente a los que presentaban respuesta completa. Es decir, una longitud axial aumentada podría predecir una peor respuesta tensional. Una longitud axial aumentada ha sido encontrada como uno de los factores de riesgo independientes para el desarrollo de glaucoma<sup>247,248</sup>. Y mayores niveles de PIO se encuentran en pacientes con mayor longitud axial<sup>249</sup>, por lo que es probable que los pacientes con mayor biometría partan de niveles tensionales más elevados, lo que hace más difícil conseguir una menor PIO tras la cirugía, explicando así la menor tasa de éxito en esos pacientes. Con todo, es probable que pueda existir alguna otra razón morfológica que explique esa peor respuesta en ojos más largos, ya que también sería esperable un mayor descenso porcentual en aquellos pacientes con PIO previas más elevadas, al igual que ocurre con el tratamiento hipotensor.

Se realizó, del mismo modo, el análisis de posibles factores predictores de éxito en el grupo COMBINADA, para determinar la posible existencia de algún factor previo a la cirugía combinada que pudiera predecir una mejor respuesta tensional. No se encontró ninguna tendencia en las variables cualitativas, con una distribución bastante homogénea de las variables entre ambos grupos. En cambio, si se obtuvieron datos interesantes del análisis de las variables cuantitativas, siempre con las reservas propias habida cuenta del escaso tamaño muestral ( $n=14$ ). Varios parámetros mostraron tendencias, como la existencia de mayores paquimetrías en el grupo que no alcanzó respuesta completa (algo lógico habida cuenta del efecto ya conocido que el grosor corneal tiene sobre la tonometría). Es también lógico encontrar tendencia a una mayor PIO previa (tanto basal como tras lavado) en el grupo que no obtuvo respuesta completa. Por último, al igual que al analizar los datos de todos los pacientes de forma conjunta, aparece tendencia a un mayor tiempo de evolución del glaucoma en pacientes con ausencia de éxito (4,5 vs 2,2 años). Dos parámetros mostraron diferencias significativas en sus valores previos a la cirugía. Los pacientes que presentaban respuesta completa tenían una edad media significativamente mayor que los que no la presentaban,  $84 \pm 5,02$  vs  $73 \pm 5,59$  años ( $p=0,003$ ). No era predecible encontrar estos resultados, pues la edad es un factor de riesgo bien determinado del glaucoma<sup>16,17</sup>, encontrándose valores más altos de PIO con la edad<sup>250</sup>, aun cuando algunos estudios poblacionales no encuentran relación directa entre la edad y la PIO<sup>251</sup>, posiblemente por la relación directa de la edad con otros factores bien establecidos, como son la presión sistólica y el grosor corneal. Aparte de la edad, también la biometría aparece como una variable significativamente diferente entre ambos grupos, pues los pacientes que no lograban una respuesta completa presentaban una longitud axial mayor que los que sí lo hacían,  $25,5 \pm 2,03$  vs  $22,74 \pm 0,69$  mm ( $p=0,006$ ). Así, con estos datos, debemos esperar mejores resultados tensionales con la cirugía combinada de facoemulsificación e implante de iStent a mayor edad y menor longitud axial presente el paciente.

## 2.6. RESULTADOS VISUALES

Como era de esperar, habida cuenta de que se realizaba la cirugía de la catarata, los pacientes experimentaron una mejoría significativa de su agudeza visual tras la cirugía. Solo un paciente presentaba peor agudeza visual al final del seguimiento que antes de la cirugía, como consecuencia del desarrollo de una DMAE atrófica. Ambos grupos presentaron mejorías similares de AV, aun cuando se observó mejor AV al final del seguimiento en el grupo CATARATA, sin hallarse diferencias significativas. No se presentó ninguna complicación relacionada con el implante del iStent con repercusión visual.

### ■ 3. ESTUDIO III: ESTUDIO DE LA NUEVA MICRO-VÁLVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® GTS-400 EN CIRUGÍA COMBINADA DE CATARATA Y GLAUCOMA SOBRE PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO O HIPERTENSIÓN OCULAR

#### 3.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Los pacientes incluidos en el estudio III procedían de la consulta de la Unidad de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio están acorde al tipo de pacientes vistos en tal Unidad, con una edad media cercana a los 75 años y leve predominio femenino.

Se trata de uno de los primeros estudios en analizar la eficacia y seguridad del nuevo implante trabecular GTS-400 realizados a nivel mundial. De hecho, no existe aun ningún artículo ni comunicación a Congreso que analice la eficacia y seguridad de este nuevo modelo de iStent.

Los criterios de exclusión del estudio III incluían cualquier tipo de glaucoma de ángulo cerrado, así como glaucomas secundarios excepto el pigmentario y el pseudoexfoliativo. La experiencia acumulada a lo largo de varios años de uso del iStent GTS-100, tanto en nuestro centro como a nivel mundial, condujo a no considerar el empleo del implante trabecular GTS-400 en pacientes con glaucoma pigmentario, pues los resultados obtenidos no eran satisfactorios. Al contrario que en el estudio I y siguiendo la tónica del estudio II, se incluyeron pacientes con HTO en el estudio III. De este modo, el 40% de los pacientes incluidos presentaban GPAA, el 40% eran hipertensos oculares y el 20% restante tenía glaucoma pseudoexfoliativo. La inclusión de pacientes con HTO es novedosa en la literatura, no existiendo otros estudios que incluyan tal tipo de pacientes, excepto uno realizado por nuestro grupo<sup>104</sup>.

Todos los pacientes fueron seguidos durante 12 meses, no existiendo pérdidas durante el seguimiento.

#### 3.2 CIRUGÍA

En este estudio la cirugía fue realizada por el mismo cirujano en todos los casos excepto uno. Ambos cirujanos tenían la misma experiencia en cirugía angular con implantes trabeculares Glaukos® GTS-100.

No se empleó un modelo único de LIO, quedando la elección de la misma a criterio del cirujano. Todas las lentes son del mismo material, y quedaron implantadas en el saco capsular, por lo que no se esperan diferencias derivadas de este hecho.

La principal novedad que aporta el nuevo Glaukos® GTS-400 respecto al anterior GTS-100 es la mayor facilidad de implante, pues su diseño en forma de chincheta hace innecesarias algunas de las maniobras que requería el anterior. Eso, en teoría, reduce la curva de aprendizaje, más aún en cirujanos con experiencia en el implante del GTS-100.

Tres pacientes recibieron el implante de un solo iStent GTS-400, por problemas logísticos (se programaron para cirugía y no había número suficiente de implantes, por lo que se decidió no suspender la cirugía e implantar un solo iStent).

Dos pacientes recibieron los implantes en la región angular inferior (en vez de la nasal). No parece que esto pueda modificar los resultados, aunque si hizo necesaria una incisión corneal adicional a las realizadas para la facoemulsificación. En uno de estos dos pacientes que recibió ambos implantes en la región inferior del ángulo se observó una SAP en la visita anual, que se resolvió con láser argón. La existencia de tal complicación y su resolución con láser ha sido descrita también con el antiguo implante GTS-100<sup>101,105</sup>.

Se realizó una evaluación gonioscópica de los implantes tras la cirugía, y en base a ella se clasificó a los pacientes en tres grupos, como ya hemos referido en sujetos, material y métodos. En cuatro pacientes (20%) uno de los implantes no se visualizaba. Ello puede deberse a una excesiva profundidad de la implantación. No se puede descartar, en cambio, que tal implante no se encontrase en el aplicador, sin percibirse el cirujano de tal circunstancia, creyendo que se había implantado el iStent sin que tal hecho hubiese acontecido. Como ya se ha comentado, esto es posible por el sangrado en la cámara anterior y la formación de coágulos sobre el ángulo que se produce tras la implantación, lo que dificulta o incluso evita en algunos casos la adecuada visualización del implante al final de la cirugía. Otros seis pacientes (30%) presentaban un implante profundo, pero bien situado en el Canal de Schlemm. El 35% restante presentaba los dos implantes correctamente situados, a buena profundidad en la malla trabecular.

### 3.3 RESULTADOS TENSIONALES

Los pacientes experimentaron un descenso tensional significativo tras la cirugía, cifrado al final del seguimiento en un 13,85%, con una reducción media de la PIO de 3,2 mmHg, respecto a la PIO previa basal. Hemos de recordar que dos pacientes no recibían tratamiento antiglaucomatoso previo a la cirugía. La decisión de incluir a tales pacientes en el estudio puede parecer controvertida. Se trataba de pacientes que presentaban catarata en estadio quirúrgico y en los que se estaba considerando introducir tratamiento hipotensor, por lo que se decidió su inclusión en el estudio para intentar evitar la necesidad de colirios tras la cirugía (lo que se consiguió en uno de ellos).

El descenso tensional que presentaron estos pacientes al año de la cirugía es similar al publicado en estudios similares (Tabla 99). Debemos resaltar, sin embargo, que tales estudios emplean un solo implante en cada cirugía (excepto el de nuestro grupo<sup>104</sup>), y que en todos ellos el implante empleado es el Glaukos® GTS-100. No existe ningún artículo publicado sobre el nuevo implante GTS-400, por lo que no podemos comparar nuestros resultados con los obtenidos con dicho implante, sino con los obtenidos con el antiguo implante, al que el GTS-400 pretende sustituir.

167

Tabla 99. Resultados tensionales de cirugía combinada catarata-iStent.

|                                      | Nº de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Pacientes medio de PIO (%) |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>Spiegel et al<sup>101</sup></b>   | 48              | 6                   | 5,7±3,8                      | 26,5                       |
| <b>Spiegel et al<sup>102</sup></b>   | 42              | 12                  | 4,4±4,5                      | 26                         |
| <b>Fea<sup>103</sup></b>             | 12              | 15                  | 3,2±3,0                      | 17,3                       |
| <b>Samuelson et al<sup>105</sup></b> | 106             | 12                  | 1,5±3,0                      | 8,15                       |
| <b>Fernández et al<sup>104</sup></b> | 17              | 12                  | 6,57±2,95*                   | 27,2*                      |
| <b>Estudio I</b>                     | 19              | 12                  | 2,22±2,94                    | 11,28                      |
| <b>Estudio II</b>                    | 16              | 12                  | 1,71±3,6<br>8,14±4,38*       | 7,68<br>31,62*             |
| <b>Estudio III</b>                   | 20              | 12                  | 3,2±3,75<br>9,42±3*          | 13,85<br>35,68*            |

\*: Respecto a PIO previa tras lavado.

Los pacientes del estudio III mantuvieron un correcto control tensional a partir de la visita mensual, con un leve descenso final de la PIO.

### 3.4 TRATAMIENTO HIPOTENSOR

Como ya se ha referido, no solo los niveles de PIO evalúan la eficacia de un tratamiento quirúrgico en glaucoma. Es importante analizar también el comportamiento del tratamiento tópico. De hecho, el artículo que evalúa la eficacia del iStent con mayor evidencia, pues se trata de un prospectivo controlado aleatorizado<sup>105</sup>, no encuentra diferencia al final del seguimiento en los niveles de PIO entre ambos grupos (catarata vs catarata+iStent), pero sí en el número de colirios, lo que le permite concluir a sus autores la bondad del tratamiento combinado.

En el estudio III se consiguió un descenso del número medio de colirios de  $1 \pm 0,79$ , quedando libre de tratamiento al final del seguimiento el 75% de los pacientes, con un único paciente empleando dos colirios en la visita anual.

Estos resultados son también similares a los publicados previamente (Tabla 100).

**Tabla 100.** Tratamiento antiglaucomatoso tras cirugía combinada catarata-iStent.

|                                      | Nº de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de colirios       | Pacientes libres de tratamiento (%) |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Spiegel et al<sup>101</sup></b>   | 48              | 6                   | $1,5 \pm 0,7$ vs $0,5 \pm 0,8$ † | 70                                  |
| <b>Spiegel et al<sup>102</sup></b>   | 42              | 12                  | $1,2 \pm 0,7$                    | *                                   |
| <b>Fea<sup>103</sup></b>             | 12              | 15                  | $2,0 \pm 0,9$ vs $0,4 \pm 0,7$ † | 67                                  |
| <b>Samuelson et al<sup>105</sup></b> | 106             | 12                  | $1,4 \pm 0,8$                    | 85                                  |
| <b>Fernández et al<sup>104</sup></b> | 17              | 12                  | $1,12 \pm 0,48$ vs $0$ †         | 100                                 |
| <b>Estudio I</b>                     | 19              | 12                  | $1,11 \pm 0,58$                  | 83,3                                |
| <b>Estudio II</b>                    | 14              | 12                  | $0,93 \pm 0,73$                  | 92,9                                |
| <b>Estudio III</b>                   | 20              | 12                  | $1 \pm 0,79$                     | 75                                  |

†: dato no disponible, se muestra la media preoperatoria frente a la media postoperatoria;

\*: dato no disponible.

En el estudio III se mantuvo un descenso similar y mantenido en el número de colirios empleados durante todo el seguimiento, con un porcentaje de pacientes libres de colirios antiglaucomatosos estable en torno al 80%.

### 3.5 TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO

Teniendo en cuenta la determinación de éxito relativo y absoluto ya definidos, se obtuvo una tasa de éxito absoluto al año de la cirugía del 50%, y una tasa de respuesta parcial del 95% (Figuras 101 y 102).

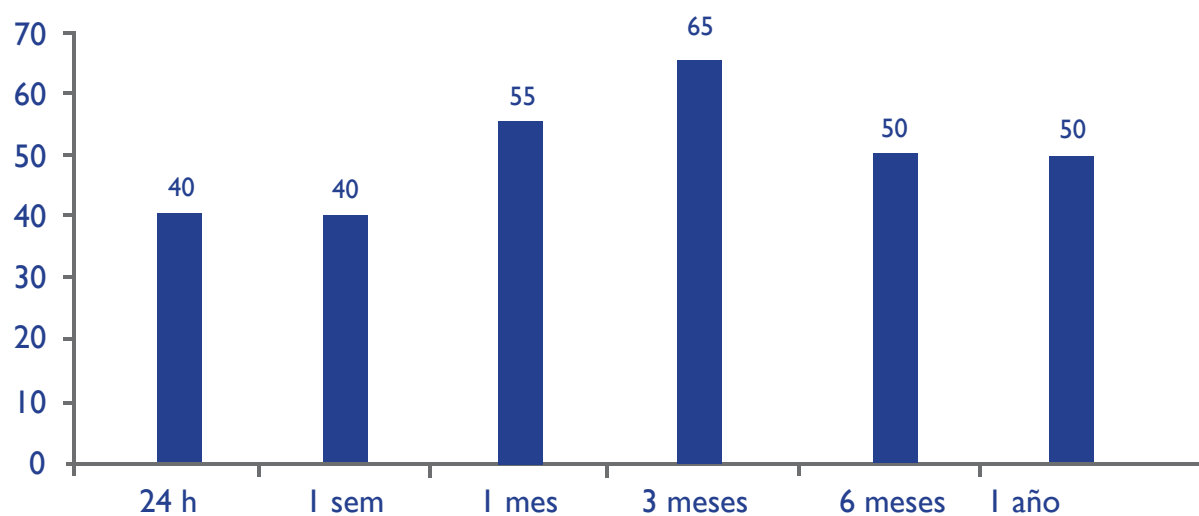


Figura 101. Tasa de éxito absoluto.

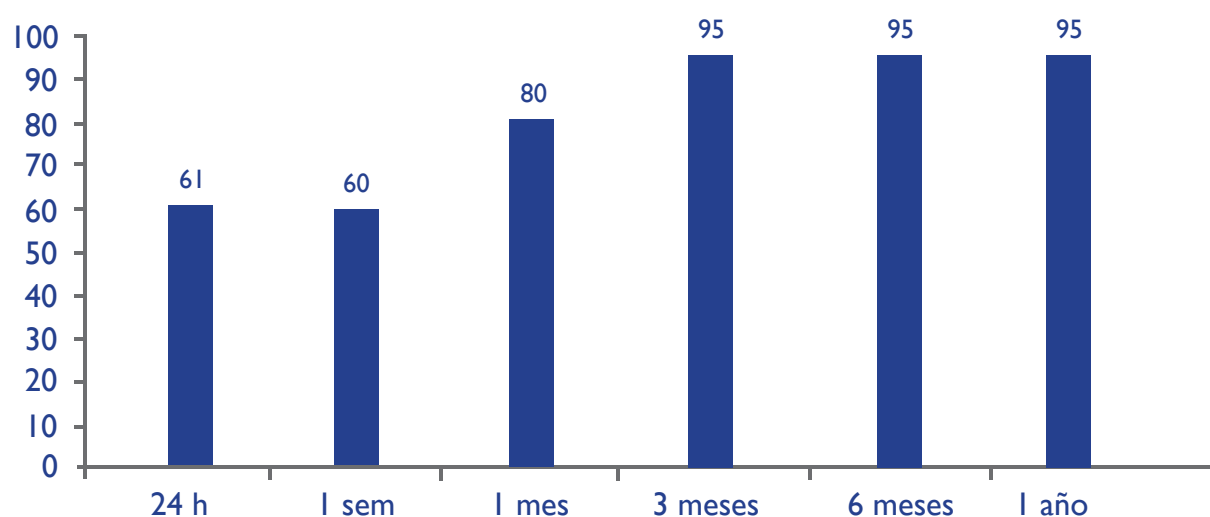


Figura 102. Tasa de éxito relativo.

Se puede comprobar una tasa de éxito muy estable durante el seguimiento a partir de la visita del primer mes tras la cirugía, lo que concuerda con la estabilidad tensional y en el número de colirios ya referida tras esa visita.

Porcentajes similares de éxito se han comunicado anteriormente. Así, dos estudios con seguimiento a un año, empleando en iStent GTS-100, comunican un porcentaje de pacientes con PIO menor o igual a 21 mmHg sin medicación del 69,1%<sup>102</sup> y del 72%<sup>105</sup>, similar al 75% que encontramos en el estudio III. De nuevo, no se puede comparar la eficacia del GTS-400 en este estudio con la obtenida previamente con el mismo iStent, pues no se han publicado resultados con el implante de nuevo diseño.



### 3.6. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO DE LA CIRUGÍA

Al igual que en el estudio II, se realizó un análisis en busca de algún posible factor predictor de éxito de la cirugía. Primero se analizó la existencia de alguna diferencia entre las distintas variables preoperatorias en función de la presencia o ausencia de respuesta completa (ayudado por la equitativa distribución de los pacientes entre ambas). No se encontró ninguna diferencia significativa entre las variables cualitativas, aunque si aparecían resultados cuanto menos curiosos. Así, se observó una ligera tendencia a una mejor respuesta en aquellos pacientes en los que sólo se visualizaba un iStent, mientras que aquellos en los que la gonioscopia permitía visualizar ambos, pero uno de ellos estaba profundo, tenían más tendencia a la ausencia de respuesta completa. Esta situación parece contradictoria, pues en ambos casos podría suponerse que es un solo iStent el que está “activo”, y sumando las tasas de éxito de ambos grupos como una sola aparece una distribución equitativa. Entre las variables cuantitativas, se confirma la tendencia a una mayor edad y menor longitud axial entre los pacientes con respuesta completa, tendencia que era significativa en el segundo estudio pero no lo es en el que nos ocupa. Por el contrario, aparece una tendencia a mayor grosor corneal en el grupo con respuesta completa, algo no esperable, ya que la diferencia media entre ambos grupos (aunque no significativa,  $p=0,26$ ) es casi de 25 micras, con lo que sería esperable en este grupo una PIO mayor que en el grupo que no obtuvo respuesta completa, cuando en la realidad no ocurre así. No parece existir explicación a esta tendencia, aun cuando la falta de significación le otorga poca importancia. Los tres parámetros morfométricos de la cámara anterior obtenidos con el Pentacam (Tabla 101) muestran que podría existir relación entre la profundidad de la cámara anterior y dos parámetros derivados de ella, el volumen de la misma y el ángulo camerular; con la tasa de éxito. Éste sería más frecuente en aquellos pacientes con una cámara más estrecha, posiblemente porque el efecto anatómico de apertura del ángulo camerular que tiene la facoemulsificación sobre la PIO<sup>252</sup> es más intenso en estos ojos con ángulo camerular más estrecho<sup>253</sup>. Ya se ha descrito, tras cirugía de catarata en pacientes no glaucomatosos, una relación inversa entre el descenso de la PIO y la profundidad de la cámara anterior preoperatoria<sup>114</sup>. Los tres parámetros no muestran significación, pero si tendencia a la misma en el ángulo camerular.

Tabla 101. Variables morfométricas de la cámara anterior:

|     | ÉXITO        |              | Diferencia absoluta de las medidas (IC95%) | p     |
|-----|--------------|--------------|--|-------|
|     | NO           | SI           |  |       |
| ACV | 171,78±44,63 | 145,90±39,22 | 25,88 (-14,69/66,45)                       | 0,196 |
| ACD | 2,92±0,37    | 2,64±0,39    | 0,28 (-0,09/0,65)                          | 0,13  |
| ANG | 35,56±5,02   | 31,16±4,74   | 4,41 (-0,32/9,13)                          | 0,06  |

Solo un parámetro cuantitativo muestra significación en este análisis. Los pacientes que no presentaban respuesta completa tenían una PIO previo tras lavado manifiestamente superior a la del grupo que obtenía respuesta completa ( $27,89\pm2,89$  vs  $24,3\pm2,26$  mmHg). Este resultado es esperable, puesto que la bajada de PIO que necesitan los dos grupos para alcanzar el requisito de éxito (PIO igual o menor a 18 mmHg) es bien diferente entre ambos.

Una vez analizados estos posibles factores de éxito según la respuesta completa, se realizó un análisis similar en función de la presencia o ausencia de tratamiento al finalizar el seguimiento, para determinar si existe alguna variable que pueda predecir la necesidad de colirios tras la cirugía. Ninguna variable cualitativa mostró diferencias significativas entre ambos grupos, aunque merece la pena comentar los resultados obtenidos según la gonioscopia, aun cuando solo muestran tendencias, por la ausencia de significación y el bajo tamaño muestral del grupo que sí

empleaba tratamiento al año de la cirugía (n=5). Se observa que era más frecuente la necesidad de tratamiento entre los pacientes del grupo 1 ó 2 (que antes se catalogaron como con un solo iStent “activo”) que en los que presentaban dos iStent visualizables en la gonioscopia, resultado más congruente que el obtenido en el anterior análisis de éxito según la respuesta completa. Ninguna variable cuantitativa mostró significación entre ambos grupos, pero se sigue confirmando la tendencia a una mejor respuesta (determinada en este caso como ausencia de tratamiento) en aquellos pacientes de mayor edad, menor longitud axial, menor profundidad de cámara anterior, menor tiempo de evolución del glaucoma y menor PIO previa tras lavado, con tendencia a la significación en el caso de la biometría.

3.7 AGUDEZA VISUAL

El primero de los parámetros de seguridad analizados en el nuevo GTS-400 fue la AV. Ningún paciente presentaba peor AV que la previa al final del seguimiento, con una mejoría media de la AV de 0,39±0,17. La mejoría fue significativa en todas las visitas del seguimiento, a partir del primer día postoperatorio. No aparecieron complicaciones con repercusión sobre la agudeza visual relacionadas con el implante del iStent GTS-400.

3.8. RECuento ENDOTELIAL

El otro parámetro de seguridad analizado fue la repercusión sobre el recuento endotelial de la cirugía combinada. Se objetivó un descenso significativo en el número de células endoteliales, cifrado en el 13,22%. Se observa una ligera subida en el recuento del sexto mes frente al del primero, consecuencia de la no realización del recuento en la visita del sexto mes de un paciente con baja celularidad, cuyo estudio sí se pudo realizar en el primer mes y en la visita final.

El descenso hallado en el número de células endoteliales en el estudio III es similar al publicado tras cirugía de catarata aislada, que se sitúa en torno al 10-15% (Tabla 102), por lo que parece que añadir al final de la facoemulsificación el implante de uno o dos Glaukos® iStent no supone un trauma quirúrgico significativo adicional sobre el endotelio corneal.

Tabla 102. Pérdida endotelial media tras facoemulsificación.

|                                 | Nº de pacientes | Edad media de los pacientes (años) | Seguimiento (meses) | Perdida celular media (%) |
|---------------------------------|-----------------|------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| Díaz-Valle et al <sup>254</sup> | 20              | 70,5±7,6                           | 3                   | 11,8                      |
| Ravalico et al <sup>255</sup>   | 20              | 62,9±6,2                           | 1                   | 10,1                      |
| Kim et al <sup>256</sup>        | 100             | 58,5±9,11                          | 24                  | 14,98                     |
| Bourne et al <sup>205</sup>     | 223             | 71,8±9,4                           | 12                  | 10,5                      |
| Estudio III                     | 20              | 75,1±8,6                           | 12                  | 13,22                     |

3.9 CONTRASTE MULTIVARIADO

Una de las principales limitaciones del Glaukos® iStent GTS-100, como ya se ha comentado, es la imprevisible colocación en el ángulo camerular, sobre todo en los primeros casos, durante la curva de aprendizaje. El nuevo diseño pretende, al ser más fácil de implantar, asegurar una correcta colocación, consiguiendo resultados anatómicos reproducibles en la mayoría de los pacientes. De hecho, en el estudio III, de un total de 37 iStent GTS-400, 27 (72,97%) estaban implantados correctamente (en malla trabecular, buena profundidad), seis (16,21%) estaban

profundos pero visibles y tan sólo cuatro (10,81%) no se consiguieron visualizar (bien por excesiva profundidad, bien por no haber sido implantados de forma inadvertida).

Se realizó un análisis multivariado para evaluar si las diferencias en la visualización de los implantes, en base a los grupos descritos previamente, influían en los resultados de eficacia y seguridad del procedimiento. El bajo tamaño muestral de los grupos hacía muy complejo el obtener diferencias significativas. Así, no se observó ninguna diferencia entre los tres grupos. Con todo, si se pueden observar ciertas tendencias diferentes entre ambos grupos, con las limitaciones ya referidas del bajo tamaño muestral.

Primero se determinaron las tendencias en cuanto a parámetros de eficacia. El grupo 2 (dos implantes visualizables, uno profundo) presentó una PIO al día de la cirugía mayor que los otros dos grupos, aunque este dato guarda posiblemente más relación con algún acontecimiento perioperatorio (retención de viscoelástico, por ejemplo). De hecho, uno de los pacientes de este grupo tenía una PIO al día siguiente de 50 mmHg. Este hecho no era exclusivo de ese grupo, pues también uno de los pacientes del grupo 3 en el que se había implantado un solo pincho presentó una tensión similar. Es poco probable que la correcta localización del iStent influya en que se alcancen tales niveles de PIO, pero sí podría influir en un descenso más rápido de la PIO a niveles bajos. Esto no se puede confirmar con los resultados de nuestro estudio, aunque si se observa un mejor control tensional a las 24 horas de la cirugía en el grupo con dos implantes situados correctamente.

En cuanto al número de implantes recibidos, el bajo porcentaje de pacientes que recibió un solo implante hace imposible sacar conclusiones de los datos obtenidos, por lo que no podemos confirmar en nuestra experiencia clínica si usar un mayor número de implantes asegura una mayor eficacia del procedimiento, supuesto que sí ha sido confirmado por estudios experimentales<sup>98</sup>. Con todo, el estudio III no se diseñó para evaluar esta diferencia, siendo este un análisis derivado de la existencia de problemas logísticos que obligaron al implante de un solo iStent en tres casos. La experiencia acumulada con el anterior implante llevó a nuestro grupo a realizar la cirugía con dos implantes. No solo por la supuesta ventaja teórica que eso puede aportar en resultados tensionales, sino también porque así es más fácil asegurar que al menos uno de los implantes queda correctamente situado. Habida cuenta de la mayor facilidad de implantar el nuevo GTS-400 (recordemos que casi un 73% estaban correctamente situados) podría plantearse el empleo de un solo iStent, sobre todo si se confirman los resultados que apunta nuestro estudio en cuanto a eficacia similar entre uno y dos iStent.

No se observó ninguna diferencia remarcable en los parámetros de seguridad en función del estado gonioscópico de los implantes.

## ■ 4. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS GLOBALES Y COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS DE GLAUKOS®

Los tres estudios incluidos en esta tesis doctoral tienen en común el uso, en cirugía combinada, del implante iStent en el tratamiento de formas no avanzadas de GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo, pigmentario e HTO. Los resultados no son directamente comparables, pues los dos primeros estudios emplean el Glaukos® GTS-100 y el tercero el Glaukos® GTS-400. Además, en el estudio I se implantó un solo iStent, frente a los dos empleados en el estudio II y III. Por último, el tiempo de seguimiento es distinto en cada estudio. A pesar de las limitaciones derivadas de tales diferencias, sí se puede hacer una reflexión global sobre los resultados que ofrecen los tres estudios.

### 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Es importante reseñar que la población incluida en los estudios es representativa de aquella que acude a una consulta de Glaucoma de un Hospital de Referencia y, por lo tanto, representa de forma fidedigna el grupo de pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento quirúrgico. En los tres estudios hay cierta superioridad femenina, con una edad media en torno a los 75 años (Tabla 103).

Tabla 103. Características demográficas de los pacientes incluidos en los tres estudios.

|                          | Estudio I  | Estudio II<br>(grupo iStent) | Estudio III |
|--------------------------|------------|------------------------------|-------------|
| <b>Edad media (años)</b> | 74,63±8,44 | 77,71±7,64                   | 75,10±8,6   |
| <b>Sexo</b>              |            |                              |             |
| Hombre                   | 9          | 4                            | 9           |
| Mujer                    | 10         | 10                           | 11          |

173

El implante trabecular puede emplearse en cualquier estadio del GPAA, así como en glaucoma pigmentario y pseudoexfoliativo. Ninguno de los artículos publicados hasta la fecha incluye a pacientes con HTO, excepto el publicado por nuestro grupo, que presenta los resultados fluorofotométricos y tensionales de los pacientes incluidos en el estudio II al año de seguimiento<sup>104</sup>. Dos de los estudios incluidos en esta Tesis doctoral incluyen pacientes con HTO. Tal es así porque la hipertensión ocular puede ser también una indicación para el uso de implantes trabeculares en aquellos pacientes con catarata quirúrgica en los que esté en consideración el empleo de colirios hipotensores. De hecho, tal indicación fue seguida en dos de los pacientes del tercer estudio, lo que es novedoso y no tiene antecedentes en la literatura. La distribución del tipo de glaucoma incluido en los diferentes estudios fue variando, como resultado de la experiencia acumulada (Tabla 104).

Tabla 104. Tipo de glaucoma incluido en cada uno de los estudios.

|             | Estudio I | Estudio II<br>(grupo iStent) | Estudio III |
|-------------|-----------|------------------------------|-------------|
| <b>GPAA</b> | 79%       | 57,1%                        | 40%         |
| <b>PEX</b>  | 10,5%     | 14,3%                        | 20%         |
| <b>PIGM</b> | 10,5%     | 0%                           | 0%          |
| <b>HTO</b>  | 0%        | 28,6%                        | 40%         |

Ningún paciente con HTO fue incluido en el estudio I, en el que una gran mayoría de los pacientes tenía GPAA. En el segundo y tercer estudio sí se incluyeron pacientes con HTO y, por el contrario, se excluyeron pacientes con glaucoma pigmentario. Ello fue debido a la experiencia personal del grupo de Glaucoma, que no había tenido resultados satisfactorios con la cirugía trabecular en pacientes con esta patología. Tiene, además, un soporte teórico, pues parece que el pigmento liberado en la cámara anterior y que se deposita en la malla trabecular produce también daño postrabecular<sup>257</sup>, lo que reduciría el beneficio teórico esperado tras realizar un bypass trabecular.

En nuestro caso, la inclusión en los tres estudios que conforman la tesis doctoral de pacientes con glaucoma secundario o HTO también se debe a que son estudios incluidos en protocolos de ensayo clínico por parte del laboratorio, que quería aproximar lo más posible las características de los pacientes del estudio a aquellas presentes en los pacientes con insuficiente control tensional en una unidad especializada de Glaucoma. Lo mejor para poder realizar unos análisis más certeros de los resultados hubiera sido incluir pacientes más homogéneos; en este caso, exclusivamente pacientes con GPAA, puesto que en las formas secundarias puede existir características fisiopatológicas diferentes que modifiquen la respuesta tensional tras el implante del iStent, como alteraciones trabeculares secundarias.

Habida cuenta de los resultados tensionales esperados con el implante iStent, no se incluyeron en los diferentes estudios pacientes con glaucoma severo. Del mismo modo, la PIO superior a 30 mmHg con tratamiento o 35 mmHg tras el lavado era considerada criterio de exclusión, pues no se podía esperar descensos tensionales a niveles satisfactorios en esos pacientes. Los diferentes estudios publicados tienen criterios similares a este respecto. Por ejemplo, el artículo de más evidencia (por el tamaño muestral y la existencia de grupo control aleatorizado) sólo incluía pacientes con GPAA leve o moderado, y con PIO menor de 36 mmHg tras el lavado<sup>105</sup>.

#### 4.2. CIRUGÍA

No se empleó un único modelo de LIO en los pacientes incluidos en los distintos estudios. Varias son las lentes disponibles en el Hospital Clínico San Carlos, y no se especificó el uso de un modelo determinado. Tal hecho condiciona la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos comparados en el estudio II, que no se debe entender como significativa clínicamente, pues se trataba de LIO del mismo material y colocadas en saco capsular. De hecho, los distintos estudios publicados ni siquiera mencionan el modelo de LIO implantado. Uno de ellos incluye 240 pacientes, y es difícil creer que en un estudio multicéntrico con semejante tamaño muestral se empleara un solo modelo de LIO en todos los pacientes.

Tras la realización del estudio I, que significó la primera experiencia para los cirujanos del centro en el implante de iStent, una de las principales conclusiones que se obtuvo fue que una posible limitación en el uso futuro del Glaukos® GTS-100 podría ser la aparente dificultad en su implantación. Y eso a pesar de que no fueron necesarios muchos intentos para el implante del iStent en ese primer estudio (Tabla 105).

Tabla 105. Número de intentos necesarios para el implante del iStent en cada estudio.

|                        | Estudio I | Estudio II<br>(grupo iStent) | Estudio III |
|------------------------|-----------|------------------------------|-------------|
| <b>Primer intento</b>  | 84.2%     | 78.6%                        | 100%        |
| <b>Segundo intento</b> | 10.5%     | 17.9%                        | 0%          |
| <b>Tercer intento</b>  | 5.3%      | 3.5                          | 0%          |

El implante del GTS-100 necesita de cierta pericia del cirujano, pues debe localizar de forma correcta la malla trabecular y realizar el implante con la fuerza y angulación necesaria para introducirlo hasta su posición el canal de Schlemm, sin olvidar la forma en L del implante, que obliga a cierta manipulación del aplicador dentro de la cámara anterior del ojo. A todo esto se sumaba en el estudio II que eran dos los implantes a colocar, existiendo en algunos casos sangrado hacia la cámara anterior tras el implante del primer iStent, lo que no solo dificulta asegurar la correcta localización y profundidad de ese primer implante, sino que compromete la colocación del segundo. Tal sangrado a cámara anterior (considerado no como una complicación, sino como un mecanismo fisiológico producto del reflujo de material hemático desde el canal de Schlemm) aconteció en el 42,1% de los pacientes incluidos en el estudio I. Este reflujo, junto a la posición mas forzada y la angulación sobre la incisión, explica que la implantación del GTS-100 en el estudio II necesitara de más intentos que en el estudio I, en el que debemos recordar que solo se implantó un iStent. De hecho, el primer iStent fue colocado en el primer intento en el 92,86% de los pacientes, frente al 64,28% del segundo iStent. A pesar de esta supuesta dificultad para la implantación, la impresión subjetiva de los cirujanos era distinta, pues les resulto fácil o muy fácil la implantación en el 85,71% de los pacientes. Tal escala de dificultad con la implantación queda también recogida en el artículo que incluye parte de los pacientes del primer estudio de la presente Tesis doctoral, que informa de que en el 66% de los implantes el cirujano consideró el procedimiento fácil o muy fácil<sup>102</sup>. Con todo, el feedback que recibió la casa del Glaukos® desde varios centros con experiencia en su uso sobre la posible dificultad de implantación llevó a la misma al diseño de un nuevo implante, con la misma filosofía de trabajo (bypass trabecular) pero con una más fácil manipulación y colocación en el ángulo camerular. De esta forma nació el GTS-400, con forma de chincheta y mayor grosor, y que reduce el número de maniobras necesarias para su implantación. Nuestro grupo ha tenido la oportunidad de ser uno de los pioneros en el uso de tal implante, siendo el tercer estudio incluido en esta tesis doctoral uno de los primeros, sino el primero, que evalúa la eficacia y seguridad del nuevo iStent GTS-400. Los cirujanos encargados de las cirugías del estudio III no refirieron necesidad de más de un intento para el implante del GTS-400. La existencia de pacientes cuya exploración gonioscópica a la semana de la cirugía solo permitía evidenciar la existencia de un iStent llamó la atención sobre la posibilidad de que, durante la manipulación previa a la introducción del dispensador del implante en la cámara anterior, el iStent se soltara de su punta, introduciendo el cirujano el aplicador en el ojo sin saber que no tenía el iStent en la punta. Así, cuatro pacientes recibieron, de forma inadvertida, un solo iStent GTS-400, a los que hay que sumar los otros tres que sólo recibieron uno por problemas logísticos ya expuestos anteriormente.

Como consecuencia de las dificultades ya referidas, acontecieron malposiciones del iStent en los tres estudios. Con todo, la gran mayoría de estos iStent mal colocados parecían cumplir su función de bypass, por lo que no pareció necesaria su retirada.

En el estudio I, las malposiciones se referían a su colocación anómala en el ángulo camerular (en un 21% de los casos). En el estudio II, tal acontecimiento no sucedió (los iStent se implantaron en la malla trabecular), pero sí acontecieron problemas con la existencia de alguno de ellos muy profundos (hasta el punto de no poder ser visualizados) o muy superficiales. La tasa de malposiciones en este estudio fue del 21,4%. En el estudio III hubo problemas con el aplicador que impiden hacer un correcto análisis del porcentaje de iStent en incorrecta posición, puesto que la casa comercial alertó sobre la posibilidad de que algunos aplicadores no tuviesen el iStent correctamente cargado (como se ha comentado previamente). Con todo, sí parece sensato incluir en este porcentaje aquellos pacientes con un iStent demasiado profundo (30%), aun cuando no parece que tal criterio sea el seguido por los otros artículos (que hablan de malposición pero no definen tal situación). La tasa de iStent en incorrecta posición publicada en los otros artículos queda recogida en la tabla 106.

Tabla 106. Tasa de malposición de iStent.

|                                      | Nº de pacientes | Porcentaje de iStent mal posicionados (%) |
|--------------------------------------|-----------------|---|
| <b>Spiegel et al<sup>101</sup></b>   | 48              | 17,02                                     |
| <b>Spiegel et al<sup>102</sup></b>   | 42              | 21,42                                     |
| <b>Fea<sup>103</sup></b>             | 12              | 16,66                                     |
| <b>Samuelson et al<sup>105</sup></b> | 106             | 3   |
| <b>Estudio I</b>                     | 19              | 21  |
| <b>Estudio II</b>                    | 14              | 21,4                                      |
| <b>Estudio III</b>                   | 20              | 30  |

Como se puede apreciar, la tasa de malposición publicada con el iStent GTS-100 es muy similar en los diversos estudios publicados, excepto en el estudio multicéntrico americano<sup>105</sup>, que informa de una tasa de tan solo el 3%. Tal cifra debe ser debida a la existencia de criterios más laxos a la hora de definir una malposición. Debemos recordar que eran 29 centros los participantes en tal estudio, y que el artículo informa sobre un curso de entrenamiento en laboratorio previo a la participación de los cirujanos en el estudio, pero en ningún caso de que éstos tuvieran experiencia con su uso. En cuanto al 30% de iStent profundos en el estudio III, es probable que considerarlos en incorrecta situación sea un exceso de celo, puesto que tal situación no se contempla en los distintos artículos publicados. Si no se tienen en cuenta esos iStent profundos, todos los iStent GTS-400 fueron correctamente implantados en la malla trabecular.

En cuanto a las complicaciones relacionadas con el implante del iStent, no aconteció ninguna peroperatoria en los tres estudios incluidos en esta tesis doctoral. En el postoperatorio sí acontecieron dos complicaciones. La primera fue la ya comentada luxación del GTS-100 ocurrida en el estudio II, que no tuvo consecuencia alguna como ya hemos indicado. La segunda sucedió con un GTS-400, cuyo lumen se sinequió al iris, sinequia que se resolvió con láser Argón. Ninguna complicación grave, por tanto, aconteció en cualquiera de los tres estudios.

Los diferentes artículos publicados sí informan de complicaciones relacionadas con el implante del iStent GTS-100. Los dos artículos que aglutinan pacientes de varios centros europeos<sup>101,102</sup> (en los que se incluían pacientes del estudio I de esta tesis doctoral) incluyen un colapso de cámara anterior (resuelto en la propia cirugía) y una incarceration vítrea en la incisión accesoria que requirió vitrectomía al día siguiente. El estudio de Fea<sup>103</sup> no comunica ninguna complicación. El estudio multicéntrico norteamericano<sup>105</sup> comunica mayor variedad de efectos secundarios, consecuencia de su mayor tamaño muestral (Figura 103). Con todo, la tasa de efectos secundarios es similar entre el grupo que recibe el iStent y el que solo recibe la facoemulsificación.



| Complication  | iStent with<br>Cataract Surgery<br>N = 111 | Cataract Surgery<br>Only<br>N = 122 |
|---|--|-------------------------------------|
| Anticipated early postoperative event   | 14 (13%)                                   | 15 (12%)                            |
| Stent obstruction by iris, vitreous, fibrous overgrowth, fibrin, blood, and so forth                | 4 (4%)                                     | 0 (0%)                              |
| Posterior capsular opacification  | 3 (3%)                                     | 8 (7%)                              |
| Stent malposition   | 3 (3%)                                     | 0 (0%)                              |
| Subconjunctival hemorrhage  | 2 (2%)                                     | 2 (2%)                              |
| Elevated IOP, other   | 2 (2%)                                     | 1 (1%)                              |
| Epiretinal membrane   | 2 (2%)                                     | 1 (1%)                              |
| Iris atrophy  | 2 (2%)                                     | 0 (0%)                              |
| Blurry vision or visual disturbance   | 1 (1%)                                     | 6 (5%)                              |
| Iritis  | 1 (1%)                                     | 6 (5%)                              |
| Dry eye   | 1 (1%)                                     | 2 (2%)                              |
| Elevated IOP requiring treatment with oral or intravenous medications or with surgical intervention | 1 (1%)                                     | 2 (2%)                              |
| Macular edema   | 1 (1%)                                     | 2 (2%)                              |
| Foreign body sensation  | 0 (0%)                                     | 3 (2%)                              |
| Allergic conjunctivitis   | 0 (0%)                                     | 2 (2%)                              |
| Mild pain   | 0 (0%)                                     | 2 (2%)                              |
| Rebound inflammation from tapering steroids   | 0 (0%)                                     | 2 (2%)                              |

IOP = intraocular pressure.  
 "Anticipated, early postoperative events" included transient events such as corneal edema, trace folds, trace striae, transient hypotony at 5–7 hrs, inflammation, epithelial defect, and discomfort as expected after cataract surgery.

Figura 103. Complicaciones comunicadas en el estudio multicéntrico<sup>105</sup>.

#### 4.3. EFECTO SOBRE LA PIOY EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Ya se ha comentado en la introducción de este apartado que no es posible comparar los resultados de descenso de PIO obtenidos en los distintos estudios que conforman esta Tesis doctoral, pues difieren en tipo de glaucoma incluido en el estudio, número y modelo de implante trabecular, así como en tiempo de seguimiento. Pero sí se puede realizar una análisis global de los resultados conjuntos. En la Tabla 107 se recogen los resultados tensionales y en reducción del tratamiento de los estudios al año de seguimiento.



Tabla 107. Resultados de los tres estudios incluidos en la Tesis doctoral.

|                    | N° de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Descenso medio de PIO (%) | Descenso medio de colirios | Pacientes libres de tratamiento |
|--------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| <b>Estudio I</b>   | 19              | 12                  | 2,22±2,94                    | 11,28                     | 1,11±0,58                  | 83,3                            |
| <b>Estudio II</b>  | 14              | 12                  | 1,71±3,6<br>8,14±4,38*       | 7,68<br>31,62*            | 0,93±0,73                  | 92,9                            |
| <b>Estudio III</b> | 20              | 12                  | 3,2±3,75<br>9,42±3*          | 13,85<br>35,68*           | 1±0,79                     | 75                              |

\*: Respecto a PIO previa sin tratamiento.

Se observa como se obtiene un descenso tensional medio al año de seguimiento comprendido entre el 7,68% y el 13,85% respecto a la PIO previa con tratamiento, con un descenso en el número de colirios en torno a uno, y un porcentaje de pacientes libres de tratamiento al año comprendido entre el 75% y el 92,9%. El descenso tensional no alcanza en ningún caso el 15%, descenso considerado habitualmente como clínicamente relevante. Tal hecho no menoscaba la eficacia del procedimiento, puesto que se consigue con un descenso significativo del tratamiento farmacológico que reciben los pacientes y un significativo número de pacientes sin tratamiento. Si se comparan los resultados al año de seguimiento con los tres artículos publicados con tal seguimiento (Tabla 108), debe tenerse en cuenta que el primero de ellos<sup>102</sup> incluye pacientes del estudio I de esta Tesis Doctoral, por lo que los resultados de este primer estudio influyen en los de dicho artículo. De los tres artículos publicados, en dos de ellos se obtienen resultados tensionales superiores, mientras que el tercero (el de mayor evidencia por tratarse de un multicéntrico comparativo con más de cien pacientes en cada brazo) comunica resultados más discretos<sup>105</sup>. Con todo, este último artículo concluye la bondad del procedimiento habida cuenta del significativo descenso en el uso de colirios antiglaucomatosos, situación similar a la acontecida en los estudios incluidos en esta Tesis doctoral.

Tabla 108. Resultados de estudios de iStent en cirugía combinada.

|                                | N° de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Descenso medio de PIO (%) | Descenso medio de colirios | Pacientes libres de tratamiento |
|--------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| <b>Estudio I</b>               | 19              | 12                  | 2,22±2,94                    | 11,28                     | 1,11±0,58                  | 83,3                            |
| <b>Estudio II</b>              | 14              | 12                  | 1,71±3,6<br>8,14±4,38*       | 7,68<br>31,62*            | 0,93±0,73                  | 92,9                            |
| <b>Estudio III</b>             | 20              | 12                  | 3,2±3,75<br>9,42±3*          | 13,85<br>35,68*           | 1±0,79                     | 75                              |
| <b>Spiegel<sup>102</sup></b>   | 42              | 12                  | 4,4±4,5                      | 26                        | 1,2±0,7                    | #                               |
| <b>Fea<sup>103</sup></b>       | 12              | 15                  | 3,2±3,0                      | 17,3                      | 2,0±0,9 vs.<br>0,4±0,7†    | 67                              |
| <b>Samuelson<sup>105</sup></b> | 106             | 12                  | 1,5±3,0                      | 8,15                      | 1,4±0,8                    | 85                              |

\*: Respecto a PIO previa sin tratamiento.

#: dato no recogido.

†: Media pre vs. post.

Si se analiza la evolución de estos resultados con el tiempo, aparece la limitación de la ausencia de otros estudios publicados que alcancen más de un año de seguimiento. Los dos primeros estudios incluidos en esta Tesis superan, de largo, el año de seguimiento (Tabla 109).

Tabla 109. Resultados a medio y largo plazo.

|                   | Nº de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Descenso medio de PIO (%) | Descenso medio de colirios | Pacientes libres de tratamiento |
|-------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| <b>Estudio I</b>  | 19              | 36<br>60            | 3,44±3,03<br>3,5±4,14        | 17,79<br>17,74            | 0,72±0,67<br>0,15±0,9      | 50<br>23,1                      |
| <b>Estudio II</b> | 14              | 36                  | 1,14±4,09<br>7,57±5*         | 3,74<br>28,68*            | 0,43±0,85                  | 50                              |

\*: Respecto a PIO previa sin tratamiento.

Se observa una mayor reducción tensional en el estudio I a los tres años, acompañado de un descenso medio de colirios superior. Y ello empleando sólo un iStent, frente a los dos empleados en el estudio II. De hecho, la reducción de PIO a los tres años en el estudio con dos iStent no es significativa, así como tampoco lo es el descenso de tratamiento (aunque éste presenta tendencia a la significación). En el estudio I, en el que se implantaba un solo iStent, tanto el descenso tensional como el de colirios es significativo a los tres años. Parece, por lo tanto, que el comportamiento tensional del grupo COMBINADA del estudio II no sigue la evolución “apuntada” por el estudio I. En este punto se debe recordar que tampoco el grupo CATARATA tenía un comportamiento tensional habitual (con aumento de la PIO hasta el año de seguimiento y posterior descenso). Ambos hechos apuntan a la posible existencia de un sesgo de medida en la PIO de los pacientes del estudio II, así como a una posible modificación en la pauta habitual de instauración de tratamiento médico, debida a la inclusión de los pacientes en un estudio clínico.

179

El estudio I, como ya se ha comentado, apunta a una posible reducción de la eficacia del implante trabecular con el paso del tiempo, pues los resultados tensionales empeoran a partir del tercer año de seguimiento. Sería interesante confirmar tal tendencia al descenso de eficacia con el tiempo con algún otro estudio, pero no existe, como ya se ha comentado, ningún artículo publicado con un seguimiento superior a 15 meses. Con todo, a pesar de tal disminución de la eficacia, a los cinco años de seguimiento se alcanzó un descenso tensional porcentual del 17,74%, pero acompañado de un descenso mínimo en el número de colirios ( $0,15 \pm 0,9$ ,  $p=0,549$ ). Es decir, se obtuvo un descenso clínicamente significativo de la PIO pero sin apenas efecto en el número de colirios empleados. Justo lo contrario de lo acontecido al final del seguimiento en el grupo COMBINADA del estudio II, en el que se objetiva un leve descenso de la PIO (del 3,69%) asociado a una importante disminución en el número de colirios antiglaucomatosos empleados ( $0,43 \pm 0,85$ ). Ambas son situaciones beneficiosas en el manejo de un paciente con glaucoma o HTO, aun cuando lo ideal sería conseguir ambos efectos de forma simultánea.

A la hora de diseñar el nuevo GTS-400 se quería mantener la eficacia mostrada por el anterior iStent, pero facilitando la técnica quirúrgica. Los resultados tensionales y de reducción del tratamiento farmacológico obtenidos al año de seguimiento con el nuevo implante son mejores que los que se alcanzaron con el GTS-100, con una reducción estadísticamente significativa de la PIO y el número de colirios. Queda por ver si tan buenos resultados se mantienen en el tiempo, o se experimenta un descenso de la eficacia como el acontecido con el GTS-100. Con todo, es importante reseñar que el descenso de PIO obtenido con la cirugía combinada de facoemulsificación e implante de dos iStent GTS-400 al año de seguimiento puede ser considerado como clínicamente no significativo pues no

alcanzaba el 15%, pero sí lo era el descenso del tratamiento ( $1\pm0,79$ ), parámetro muy importante a la hora de analizar la eficacia de un procedimiento quirúrgico en glaucoma.

El nuevo implante se diseñó intentando mantener el mecanismo de acción del primero, poner en comunicación el canal de Schlemm con la cámara anterior venciendo el lugar de mayor resistencia al flujo de HA, pero con una técnica de inserción más sencilla y reproducible. Tiene la longitud exacta para que su lumen quede enclavado en el canal de Schlemm, y dispone de una protuberancia en la cabeza destinada a dilatar el canal de Schlemm.

4.4 TASA DE ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO

A la hora de analizar la eficacia del procedimiento, se establecieron dos niveles de éxito:

- Éxito absoluto: PIO igual o menor a 18 mmHg sin tratamiento.
- Éxito relativo: PIO igual o menor a 18 mmHg con tratamiento o PIO igual o menor a 21 mmHg sin tratamiento.

Tales tasas de éxito pueden estar sesgadas por la posibilidad de que algún paciente con PIO de 19 ó 20 mmHg pueda recibir tratamiento a pesar de un correcto control campimétrico. De hecho no hay ninguna PIO que asegure que no existirá progresión del glaucoma<sup>258</sup>.

La Tabla 110 recoge las tasas de éxito de los estudios que integran esta Tesis doctoral al año de seguimiento.

Tabla 110. Tasa de éxito al año de seguimiento.

|                | Estudio I | Estudio II<br>(grupo iStent) | Estudio III |
|----------------|-----------|------------------------------|-------------|
| Éxito absoluto | 66,66%    | 64,28%                       | 50%         |
| Éxito relativo | 77,77%    | 92,85%                       | 95%         |

La tasa de éxito absoluto al año de la cirugía estaba comprendida entre un 50% y un 66,66%. Es decir, entre la mitad y dos tercios de los pacientes intervenidos obtenían un correcto control tensional al año de la cirugía, sin necesidad de ningún tratamiento farmacológico adicional. El siguiente escalón de éxito era alcanzado por un porcentaje superior de pacientes, que llegaba hasta el 95% en el caso del nuevo GTS-400.

Solo dos de los tres artículos publicados con tal seguimiento refieren tasas de éxito, y lo hacen en concreto en el porcentaje de pacientes con una PIO igual o menor de 21 mmHg sin tratamiento (no proporcionan información del porcentaje de pacientes con PIO igual o menor de 18 mmHg con tratamiento, por lo que se trata de una tasa de éxito relativo incompleta). El primero de ellos<sup>102</sup> informa de una 69,1% de los pacientes con PIO igual o menor de 21 mmHg sin tratamiento, mientras que el segundo<sup>105</sup> eleva esa tasa hasta el 72%. Son cifras similares a las obtenidas por los estudios incluidos en esta Tesis doctoral. El estudio norteamericano multicéntrico<sup>105</sup> refiere una tasa de éxito absoluto superior al 50%, pero no proporciona el dato exacto. Es importante señalar que en el estudio II, el grupo CATARATA (control) consigue una tasa de éxito absoluto del 16,66% y relativo del 58,33. En el estudio controlado publicado<sup>105</sup> se comunica un 50% de pacientes del grupo control con PIO igual o menor de 21 mmHg sin tratamiento. En definitiva, los resultados al año de seguimiento en

cuanto a eficacia del procedimiento en los estudios incluidos en esta Tesis doctoral son similares, con las limitaciones de la comparación ya reseñadas, a los publicados.

Pero ya se ha comentado que se adivina una pérdida de eficacia del implante trabecular con el paso del tiempo (Tabla III).

Tabla III. Tasa de éxito a los tres años de seguimiento.

|                       | Estudio I | Estudio II<br>(grupo iStent) |
|-----------------------|-----------|------------------------------|
| <b>Éxito absoluto</b> | 50%       | 35,71%                       |
| <b>Éxito relativo</b> | 73,33%    | 85,72%                       |

Ya se ha analizado la tasa de éxito en el estudio I, con un descenso de la respuesta completa a lo largo del seguimiento, mientras que el éxito relativo se mantiene (a merced de un aumento del tratamiento farmacológico, que hace que el porcentaje de pacientes con PIO igual o menor de 18 mmHg con tratamiento aumente durante el seguimiento desde el 5,55% al año hasta el 50% a los cinco años de seguimiento). En el estudio II se observa una reducción notable del éxito completo a los tres años (baja hasta el 35,71% desde el 64,28% al año de seguimiento) y una leve bajada del relativo hasta el 85,72%. El grupo CATARATA (control) de dicho estudio experimenta el proceso inverso, con un aumento de la tasa de éxito (ya se han discutido antes las posibles causas). Parece adivinarse una reducción de la eficacia hipotensora del implante trabecular con el paso del tiempo, que explicaría el descenso de la tasa de éxito absoluto (que en el primer estudio baja al 16,66% a los cinco años de seguimiento). La tasa de éxito relativo sufre una bajada más contenida fruto del aumento del porcentaje de pacientes en tratamiento que consiguen una PIO igual o menor a 18 mmHg.

181

#### 4.5. AGUDEZA VISUAL

Uno de los más importantes parámetros a la hora de evaluar la seguridad de un procedimiento quirúrgico en oftalmología es la agudeza visual. En el caso que nos ocupa, al asociar el implante trabecular a una facoemulsificación, era esperable la mejoría significativa de AV que experimentan los pacientes de los tres estudios a partir de la primera semana de seguimiento. No aconteció ninguna complicación con repercusión sobre la AV atribuibles a la cirugía con iStent, puesto que los dos casos de DMAE atrófica que acontecieron no guardan relación con el implante trabecular, sino con la edad de los pacientes y la prevalencia de tal enfermedad en la población general.

Otros estudios que evalúan la eficacia del iStent también notifican los resultados visuales tras el procedimiento combinado. Así, el estudio europeo a un año<sup>102</sup> informa de una mejoría significativa de AV, sin pacientes perdiendo más de una línea en el EDTRS. El estudio publicado por Fea<sup>103</sup> no incluye entre los parámetros a evaluar la AV. Sí lo hace el estudio multicéntrico encabezado por Samuelson<sup>105</sup>, que comunica una mejoría de AV en el 97% de los pacientes al final del seguimiento.

#### 4.6. RECuento ENDOTELIAL

Otro parámetro muy importante a la hora de analizar la seguridad de un procedimiento quirúrgico en glaucoma es el endotelio corneal<sup>259</sup>. No se pudo realizar el análisis del endotelio corneal en los dos primeros estudios incluidos en la Tesis Doctoral por la presencia de sesgos en la obtención de las imágenes y en su análisis. Tal análisis sí se pudo realizar en el caso del estudio III, en el que se objetivó un descenso de la densidad endotelial corneal al año de seguimiento del 13,22%. Este descenso, tal y como ya se ha comentado, no difiere mucho del comunicado tras facoemulsificación aislada, por lo que se puede considerar el implante trabecular como una intervención

respetuosa sobre el endotelio corneal. Ningún otro estudio evalúa la incidencia del iStent sobre el endotelio corneal. De hecho, Fea, en la discusión de su artículo<sup>103</sup>, hace un comentario sobre este tema, afirmando que espera recuentos endoteliales similares a otros procedimientos no filtrantes, pero que no puede confirmar tal impresión.

El descenso en celularidad endotelial tras la cirugía combinada de facoemulsificación e iStent parece menor que el que suponen otras cirugías de glaucoma. Se ha descrito un descenso medio del 10% al año de la trabeculectomía aislada<sup>227</sup>, porcentaje superior si se combina con una facoemulsificación<sup>233</sup>. El implante de Ahmed aislado produce un descenso medio del 15% al año de la cirugía<sup>237</sup>, a lo que habría que sumar el descenso producido por la facoemulsificación. Parece que otra de las posibles ventajas de las cirugías angulares podría ser una mejor tasa de pérdida endotelial, aunque no existen estudios comparativos que confirmen esta impresión, así como ningún otro estudio que evalúe la pérdida endotelial tras cirugía angular.

## ■ 5. COMPARACIÓN CON OTRAS CIRUGÍAS ANGULARES

En la introducción se abordaron distintas opciones de cirugía angular, procedimiento como ya se relató muy en boga hoy en día. Los buenos resultados obtenidos con estas técnicas, asociado a la baja tasa de complicaciones postquirúrgicas, sobre todo si las comparamos con las de la cirugía filtrante, están incrementando su uso y popularidad en el tratamiento de glaucomas leves o moderados asociados a catarata visualmente significativa. No deben desdeñarse otras ventajas que presentan las técnicas ab-interno, como son: a) no influyen en la eficacia de futuras cirugías filtrantes, pues no se interesa la conjuntiva; b) se consigue un aumento del flujo de salida del humor acuoso de la cámara anterior a los canales colectores sin inducir trauma en las estructuras adyacentes; c) No asocia las complicaciones que acompañan a la formación de una ampolla subconjuntival; y, d) Pueden asociarse a la cirugía de catarata, sin necesidad de una nueva incisión corneal para realizar el procedimiento, que continua al de la facoemulsificación, alargando escasamente el tiempo quirúrgico. Con todo, los descensos tensionales obtenidos son discretos en comparación a los obtenidos con trabeculectomía, por lo que no parece indicado el empleo de estas cirugías en glaucomas severos o con PIO objetivo baja.

Recientemente la AAO ha publicado un análisis sobre nuevos procedimientos quirúrgicos en Glaucoma<sup>260</sup>, en el que analiza estas formas de cirugía angular. Más allá de analizar cada una de ellas, también describe que evidencia científica aportan los distintos estudios publicados sobre cada técnica, llegando a la conclusión de que ninguno alcanza más allá de evidencia III. En el momento de realizar la búsqueda para la realización de ese análisis no estaba aún publicado el estudio multicéntrico norteamericano<sup>105</sup>, que podría situarse como de nivel II de evidencia.

A continuación se realizará una comparación de los resultados obtenidos con el iStent frente a los publicados con otras cirugías angulares combinadas con facoemulsificación.

183

Un artículo evalúa el empleo combinado con facoemulsificación del **Trabectome**<sup>70</sup>. Se trata de un estudio con un alto número de pacientes incluidos, pero en el que solo 34 alcanzan el año de seguimiento. Otros puntos flojos del artículo son la ausencia de un grupo control (sólo catarata) y la ausencia de unos criterios de inclusión y exclusión bien establecidos. Se trata de pacientes con glaucoma de ángulo abierto (incluyendo GPAA, pigmentario, pseudoexfoliativo, uveítico, esteroideo., etc.) y catarata. Se comunica un descenso de la PIO al año de seguimiento del 15,6%, con un descenso en el número de colirios del 35,9% (de  $2,65 \pm 1,13$  vs.  $1,44 \pm 1,29$ ). Se comunica un efecto secundario muy frecuente; en concreto la existencia de hiphema en el 78,4% de los pacientes.

Tabla 112. Resultados de estudios de iStent en cirugía combinada comparados con Trabectome.

|                                | Nº de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Descenso medio de PIO (%) | Descenso medio de colirios  | Pacientes libres de tratamiento |
|--------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Estudio I</b>               | 19              | 12                  | 2,22±2,94                    | 11,28                     | 1,11±0,58                   | 83,3                            |
| <b>Estudio II</b>              | 14              | 12                  | 1,71±3,6<br>8,14±4,38*       | 7,68<br>31,62*            | 0,93±0,73                   | 92,9                            |
| <b>Estudio III</b>             | 20              | 12                  | 3,2±3,75<br>9,42±3*          | 13,85<br>35,68*           | 1±0,79                      | 75                              |
| <b>Spiegel<sup>102</sup></b>   | 42              | 12                  | 4,4±4,5                      | 26                        | 1,2±0,7                     | #                               |
| <b>Fea<sup>103</sup></b>       | 12              | 15                  | 3,2±3,0                      | 17,3                      | 2,0±0,9 vs.<br>0,4±0,7†     | 67                              |
| <b>Samuelson<sup>105</sup></b> | 106             | 12                  | 1,5±3,0                      | 8,15                      | 1,4±0,8                     | 85                              |
| <b>Trabectome<sup>70</sup></b> | 34              | 12                  | #                            | 15,6                      | 2,65±1,13 vs.<br>1,44±1,29† | #                               |

\*: Respecto a PIO previa sin tratamiento.

#: dato no recogido.

†: Media pre vs. post.

En la tabla 112 se recogen los resultados comunicados por Francis et al frente a los datos existentes sobre el iStent. Se aprecia una eficacia hipotensora similar a la del Glaukos® (o incluso inferior si se observan los resultados del estudio de Fea o Spiegel), pero una tasa de complicaciones (aunque transitorias) sensiblemente superior. Debemos además tener en cuenta que esta técnica requiere un instrumental más complejo y costoso para su realización.

Otra de las cirugías angulares hoy en boga es la **canaloplastia**. No existen muchos artículos publicados sobre el uso de la canaloplastia asociada a la facoemulsificación. Uno de ellos sólo incluye un pequeño grupo de pacientes con cirugía combinada<sup>81</sup>, en concreto 13 pacientes que alcanzan un año de seguimiento. Se comunica un descenso de la PIO del 46%, sin aportar datos sobre el descenso en el número de colirios de estos pacientes. Otro artículo, procedente del mismo grupo, incluye 25 pacientes con cirugía combinada que alcanzan un año de seguimiento (Tabla 113). Experimentan un descenso tensional del 44% con una significativa reducción del tratamiento. El mismo grupo ha publicado recientemente los resultados a tres años de estos mismos pacientes<sup>261</sup>, con un descenso tensional del 42,1% en 27 ojos (Tabla 114).

**Tabla I 13.** Resultados de estudios de iStent en cirugía combinada a un año comparados con Trabectome y canaloplastia.

|                                   | Nº de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Descenso medio de PIO (%) | Descenso medio de colirios  | Pacientes libres de tratamiento |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <b>Estudio I</b>                  | 19              | 12                  | 2,22±2,94                    | 11,28                     | 1,11±0,58                   | 83,3                            |
| <b>Estudio II</b>                 | 14              | 12                  | 1,71±3,6<br>8,14±4,38*       | 7,68<br>31,62*            | 0,93±0,73                   | 92,9                            |
| <b>Estudio III</b>                | 20              | 12                  | 3,2±3,75<br>9,42±3*          | 13,85<br>35,68*           | 1±0,79                      | 75                              |
| <b>Spiegel<sup>102</sup></b>      | 42              | 12                  | 4,4±4,5                      | 26                        | 1,2±0,7                     | #                               |
| <b>Fea<sup>103</sup></b>          | 12              | 15                  | 3,2±3,0                      | 17,3                      | 2,0±0,9 vs.<br>0,4±0,7†     | 67                              |
| <b>Samuelson<sup>105</sup></b>    | 106             | 12                  | 1,5±3,0                      | 8,15                      | 1,4±0,8                     | 85                              |
| <b>Trabectome<sup>70</sup></b>    | 34              | 12                  | #                            | 15,6                      | 2,65±1,13 vs.<br>1,44±1,29† | #                               |
| <b>Canaloplastia<sup>81</sup></b> | 25              | 12                  | 24,4±6,1 vs.<br>13,7±4,4     | 44                        | 1,5±1,0 vs.<br>0,2±0,4      | #                               |

\*: Respecto a PIO previa sin tratamiento.

#: dato no recogido.

†: Media pre vs. post.

**Tabla I 14.** Resultados de estudios de iStent en cirugía combinada a tres años comparados con canaloplastia.

185

|                      | Nº de pacientes | Seguimiento (meses) | Descenso medio de PIO (mmHg) | Descenso medio de PIO (%) | Descenso medio de colirios | Pacientes libres de tratamiento |
|----------------------|-----------------|---------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| <b>Estudio I</b>     | 19              | 36                  | 3,44±3,03                    | 17,79                     | 0,72±0,67                  | 50                              |
| <b>Estudio II</b>    | 14              | 36                  | 1,14±4,09<br>7,57±5*         | 3,74<br>28,68*            | 0,43±0,85                  | 50                              |
| <b>Canaloplastia</b> | 27              | 36                  | 23,5±5,2 vs.<br>13,6±3,6†    | 42,1                      | 1,5±1,0 vs.<br>0,3±0,5     | #                               |

\*: Respecto a PIO previa sin tratamiento.

#: dato no recogido.

†: Media pre vs. post.

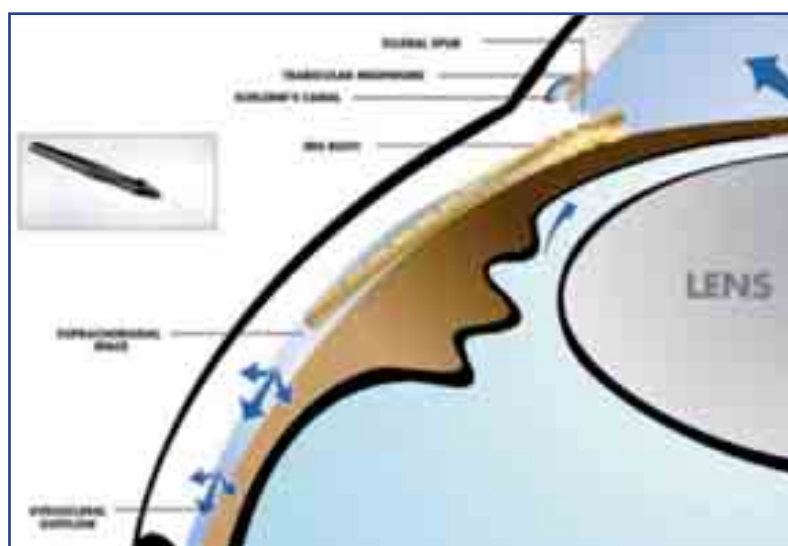
Como se puede observar, los resultados de la canaloplastia combinada con facoemulsificación son muy superiores a los obtenidos por el iStent, tanto al año como a los tres años de seguimiento. Son, de hecho, resultados incluso superiores a los de cirugías filtrantes como la trabeculectomía. No parecen resultados muy fiables, pues solo se han comunicado por un grupo de trabajo. Además se trata de un diseño no comparativo, con una importante pérdida de seguimiento no explicada en los distintos artículos y con un número de pacientes limitado. Frente a otras cirugías angulares, la canaloplastia requiere un abordaje y disección externa, que consume más tiempo y hace que sea una técnica más compleja que otras cirugías angulares. Además, al manipular la conjuntiva, puede comprometer el éxito de futuras cirugías filtrantes. Por otro lado, se ha comunicado la aparición de ampolla de filtración en un pequeño porcentaje de pacientes y algunos cirujanos emplean antimetabólicos, con los riesgos que ello conlleva. Por último, requiere de un complejo y costoso instrumental para su realización.



Otra cirugía angular que busca aumentar el drenaje de HA por la vía convencional es el implante **Eyepass**. Solo un artículo evalúa la eficacia de este dispositivo en combinación con facoemulsificación<sup>87</sup>. Incluye 12 ojos con un seguimiento medio de  $7,1 \pm 3,3$  meses. Dos pacientes no fueron incluidos en el análisis por perforación de la MT con el implante Eyepass. Comunica un descenso de la PIO de  $30,4 \pm 7,5$  mmHg a  $18,3 \pm 4,5$  mmHg al final del seguimiento, con un descenso en el tratamiento de  $3,2 \pm 0,8$  a  $0,9 \pm 0,7$  fármacos. Se puede apreciar que los pacientes presentaban altos niveles previos de PIO, a pesar de un tratamiento tópico máximo (media superior a tres colirios). El gran descenso conseguido por el implante puede deberse a tales niveles tensionales preoperatorios. Con todo, no parece que hoy en día pacientes con tales cifras de PIO deban someterse a una cirugía angular (y menos cuasi experimental). Aparecieron además varias complicaciones: malposición del Eyepass en dos ojos (20%), presencia de ampolla de filtración en dos ojos (20%), hipotonía temporal en el postoperatorio en dos ojos (20%), desprendimiento coroideo periférico en un ojo (10%) e hiphema transitorio auto limitado en otros dos ojos (20%).

Fruto del interés que la cirugía ab-interno está despertando en los últimos años, se están desarrollando diversos implantes que, introducidos desde la cámara anterior, buscan la comunicación de ésta con diversos espacios, como el subconjuntival, el supracoroideo o el canal de Schlemm.

El **Cypass™** (Trascend Medical) es un implante en forma de tubo, realizado en un material biocompatible llamado polyimide, con una longitud de 6,35 mm y un diámetro externo de 0,51 mm. Dispone de pequeños agujeros en su superficie. Se implanta ab interno hacia el espacio supraciliar y supracoroideo para aumentar el flujo uveoescleral (Figuras 104 y 105). Puede usarse de forma aislada o asociado a facoemulsificación.



**Figura 104.** Cypass™ tras inserción. El cuadro superior muestra el dispositivo de implantación<sup>262</sup>.

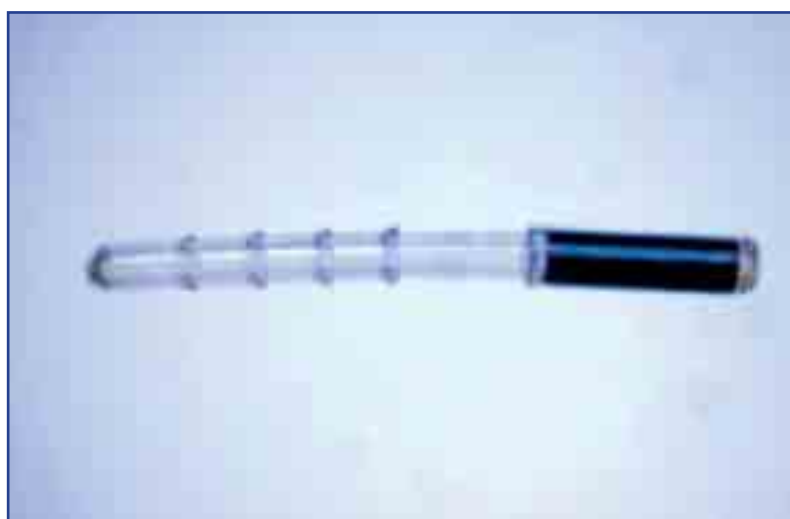
En el reciente congreso de la AAO de 2010 se presentaron los primeros resultados obtenidos con este nuevo implante<sup>263</sup>. El estudio incluía 81 ojos con un seguimiento de seis meses. Se objetivó un descenso de la PIO del 29%, pasando de 22,9 mmHg a 16,2 mmHg. Se consiguió además un descenso significativo del tratamiento, que pasó de 1,9 a 1,3 colirios. En cuanto a las complicaciones, solo se comunicaban dos casos (2,47%) de hiphema auto limitado y un colapso de cámara anterior (1,23%), resuelto al mes de la cirugía.



**Figura 105.** Imagen de gonioscopia de un implante Cypass™.

Está en marcha un ensayo clínico multicéntrico prospectivo aleatorizado para evaluar la eficacia del implante en pacientes con glaucoma de ángulo abierto refractario a tratamiento médico<sup>264</sup>.

La casa Glaukos® ha desarrollado un nuevo iStent, el **iStent Supra** (Figura 106), que comunica la cámara anterior con el espacio supracoroideo, de forma similar a como lo hace el Cypass™. Está en marcha un ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad del nuevo implante en pacientes con glaucoma de ángulo abierto y en tratamiento con dos colirios<sup>265</sup>.



**Figura 106.** iStent Supra (cortesía Glaukos®).

El **Hydrus™** (Ivantis) es un pequeño dispositivo de un material biocompatible denominado Nitinol, aleación de titanio y níquel. Se trata de un implante de unos 8 mm de longitud total, que se implanta en el canal de Schlemm (Figuras 107 y 108). Su efecto consiste en una teórica reconstrucción del Canal, a la vez que tensa la MT aumentando el flujo de salida. Hydrus™ ha demostrado aumentar el flujo de salida en un 95% en ojos de cadáver<sup>266</sup>.

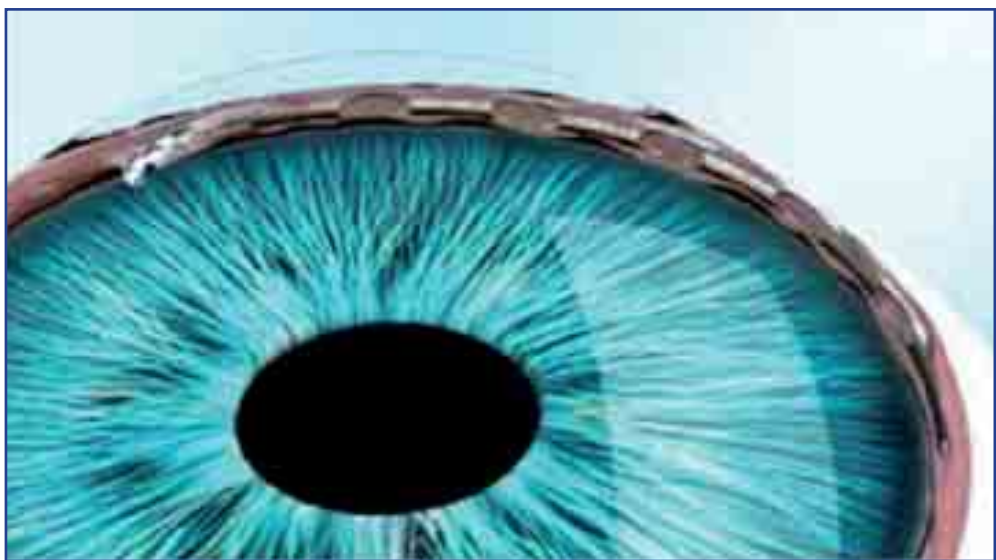


Figura 107. Disposición del implante Hydrus™ en el canal de Schlemm<sup>267</sup>.



Figura 108. Imagen de un implante Hydrus™ en gonioscopia.

Una reciente comunicación a Congreso informa de los primeros resultados del implante Hydrus™ en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, en forma aislada o asociado a facoemulsificación<sup>268</sup>. El seguimiento fue de tan solo tres meses. (Tabla I 15).

Tabla I 15. Resultados con implante Hydrus™.

|                                  | Nº de<br>pacientes | Seguimiento<br>(meses) | PIO previa<br>(mmHg) | PIO postop<br>(mmHg) | Colirios<br>previos | Colirios<br>postop |
|----------------------------------|--------------------|------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| <b>Hydrus™</b>                   | 35                 | 3                      | 21,8±4,5             | 16,0±3,5             | 1,4                 | 0,4                |
| <b>Hydrus™ +<br/>facoemulsif</b> | 20                 | 3                      | 21,4±4,8             | 15,4±4,4             | 2,4                 | 0,2                |

Otro de los nuevos dispositivos ab-interno que se encuentra en estudio en el momento actual es el **Aquesys™** (AqueSys Inc.). Se trata de una micro fístula que comunica la cámara anterior con el espacio subconjuntival (Figura 109). Apenas nada se sabe sobre este nuevo implante, sobre el que aun no se han comunicado resultados.



**Figura 109.** Implante Aquesys™.

## ■ 6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los tres estudios incluidos en la presente Tesis doctoral presentan varias limitaciones:

- La mayor y más evidente es que el estudio I y el estudio III carecen de grupo control (facoemulsificación aislada) por lo que no se pueden comparar los resultados obtenidos con el implante iStent asociado a facoemulsificación a los obtenidos con facoemulsificación aislada. Tal limitación se intentó subsanar en parte en el análisis posterior de los datos, empleando el grupo control del estudio II como un grupo control “histórico” para el estudio I y III. Las características preoperatorias de los grupos presentaban diferencias significativas, por lo que no se pudo realizar tal comparación, al no ser los grupos iguales antes de la cirugía.
- Ambos estudios no incluyen grupo control pues formaban parte de ensayos clínicos en los que se pretendía determinar la eficacia y seguridad del implante en el tratamiento combinado del glaucoma de ángulo abierto. Eran por lo tanto ensayos clínicos en fase II. El estudio II de la presente Tesis doctoral se enmarcaba en un ensayo clínico multicéntrico de fase III, en el que se incluyen un mayor número de pacientes y pretende confirmar la efectividad del procedimiento, compararlo con tratamientos habituales y aportar información que permita el uso con seguridad del implante<sup>269</sup>. Actualmente están en marcha dos ensayos clínicos en fase III para evaluar de forma aleatorizada la eficacia y seguridad del iStent GTS-400 frente a la cirugía de catarata aislada<sup>270</sup>.
- En el estudio II (controlado aleatorizado) no había manera de enmascarar el tratamiento al cirujano durante la cirugía, así como al explorador durante la gonioscopia. Sin embargo, a pesar de que el procedimiento no es enmascarado, no se podía ver el iStent en la exploración en lámpara de hendidura sin realizar gonioscopia, por lo que el examinador no conocía el grupo en el que se encontraba el paciente a la hora de realizar la tonometría.
- No se recogieron datos sobre el ojo adelfo, por lo que no se evaluaron los cambios de dicho ojo y como éstos pueden afectar al ojo en estudio.
- Los pacientes incluidos en los distintos estudios presentaban glaucoma incipiente o moderado y catarata. De esta forma, las conclusiones de los estudios no pueden aplicarse a pacientes con glaucoma incipiente o moderado que no requieren cirugía de catarata o a pacientes con glaucoma avanzado.
- No se realizó un lavado de la medicación al final del seguimiento, que hubiera permitido conocer el verdadero efecto a largo plazo del iStent, independientemente del efecto hipotensor del tratamiento médico.

## ■ 7. REPERCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN EL MANEJO DEL GLAUCOMA

Ya se han comentado los resultados obtenidos con el implante iStent combinado con cirugía de catarata mediante facoemulsificación en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular. A la vista de tales resultados, se pueden destacar una serie de puntos fuertes y debilidades de la técnica.

### PUNTOS FUERTES

1. Consigue un descenso tensional moderado y una reducción significativa del número de colirios empleados. La reducción del número de colirios empleados por los pacientes, o conseguir un buen porcentaje de pacientes libres de tratamiento, tiene varias ventajas: a) Disminuimos el riesgo de incumplimiento terapéutico<sup>271</sup>, que en pacientes con glaucoma oscila entre el 5% y el 80%<sup>272</sup>; b) Los fármacos para el glaucoma no están exentos de efectos secundarios, tanto locales como sistémicos; c) Se consigue una mejoría de la superficie ocular, puesto que el uso crónico de medicaciones antiglaucomatosas produce inflamación de la misma<sup>273</sup>; y, d) Se ha relacionado el uso crónico de colirios con una reducción de la tasa de éxito de una futura trabeculectomía<sup>274</sup>.
2. Tal efecto tensional y en reducción del número de colirios se consigue sin complicaciones significativas, no añadiendo ningún riesgo o efecto secundario importante a los propios de la facoemulsificación. El beneficio obtenido con la combinación del iStent y la cirugía de la catarata se consiguió sin comprometer los resultados visuales y de seguridad de la cirugía de catarata aislada.
3. Al implantar el iStent al finalizar la cirugía de la catarata, los pacientes no reciben una segunda intervención para el tratamiento de su patología, con lo que ello supone a diversos niveles: menor gasto hospitalario, menor baja laboral (si la hubiera), menor morbilidad asociada a cualquier cirugía, etc. Además, se trata de una técnica que consume poco tiempo, pues apenas añade 5-10 minutos a la facoemulsificación convencional.
4. El abordaje ab-interno, aprovechando la incisión en córnea clara de la facoemulsificación, preserva la conjuntiva intacta, lo que aumenta el éxito de futuras cirugías filtrantes, si éstas fueran necesarias.
5. Se trata de un procedimiento no penetrante, no dependiente de ampolla, lo que evita todos los riesgos derivados de su existencia (blebitis, endoftalmitis, etc.).
6. El mecanismo de acción del iStent se basa en restaurar la vía principal de salida del humor acuoso. La vía convencional de drenaje tiene aumentada la resistencia de salida en pacientes con glaucoma<sup>246</sup>. El iStent puentea tal resistencia, poniendo en comunicación la cámara anterior con el canal de Schlemm. Además, lo hace en el lugar con más densidad de canales colectores del globo ocular, la región nasal.
7. Al facilitar la salida del humor acuoso, el iStent podría evitar la existencia de picos tensionales en los pacientes con glaucoma, que son un importante factor de riesgo para la progresión del glaucoma<sup>275</sup>.

## PUNTOS DÉBILES

1. El efecto hipotensor obtenido es discreto. Aun así se consigue un descenso aproximado del 15% sobre la PIO previa con tratamiento (con reducción significativa del número de colirios) y una reducción tensional del 30% sobre PIO previa sin tratamiento.
2. La técnica quirúrgica requiere, como cualquier nueva cirugía, una curva de aprendizaje. Ésta es algo menor con el nuevo implante GTS-400.
3. Debemos considerar el precio del implante. Con todo, tal precio es equivalente al del tratamiento crónico con una prostaglandina durante unos 30 meses.

El tratamiento del glaucoma debe ser personalizado, buscando mantener la calidad de vida del paciente con un coste aceptable. No existe, por lo tanto, un tratamiento único para todos los pacientes con glaucoma, pues factores como la edad, la comorbilidad, la bilateralidad o el estadio del glaucoma influyen de manera decisiva en la actitud terapéutica. Con todo, hoy en día se acepta un esquema terapéutico general, que podríamos definir en escalones (Figura 110).

- **Primer escalón**, Tratamiento médico. La elección del fármaco debe basarse no solo en el objetivo de la terapia, sino también en el modo de acción, los posibles efectos adversos y las contraindicaciones de cada uno de ellos<sup>276</sup>. No es posible definir el descenso exacto que produce cada fármaco, pero se acepta un descenso aproximado del 30% en el grupo de las prostaglandinas, del 20-25% en el grupo de los  $\beta$ -bloqueantes y  $\alpha$ -agonistas y del 20% en los inhibidores de la anhidrasa carbónica.
- **Segundo escalón**, Trabeculoplastia láser<sup>277</sup>. Este procedimiento puede ser incluso terapia de primera elección en algunos casos. Es especialmente útil en pacientes añosos y en glaucoma pseudoexfoliativo. Produce una respuesta hipotensora inicial en el 85% de los pacientes, aunque su efecto disminuye con el paso del tiempo.
- **Tercer escalón**, Tratamiento quirúrgico. La cirugía ha sido clásicamente el último paso en el tratamiento del glaucoma, en aquellos casos con progresión documentada e insuficiente control tensional. Hoy en día, en cambio, está siendo cada vez más indicada en etapas precoces, cuando el control de la PIO es inadecuado o el paciente presenta una PIO elevada en el momento del diagnóstico.

La cirugía de elección en el GPAA es la trabeculectomía<sup>60</sup>. En los últimos años la cirugía no perforante está siendo cada vez más empleada, aunque por lo general se acepta que el control de la PIO a largo plazo es menos efectivo que con la trabeculectomía<sup>278</sup>. En caso de ser necesarias cirugías repetidas, o en determinados tipos de glaucoma, se emplea más frecuentemente la ciclodestrucción y los implantes de drenaje.



## VII. ESQUEMA TERAPÉUTICO DEL OAGY OH

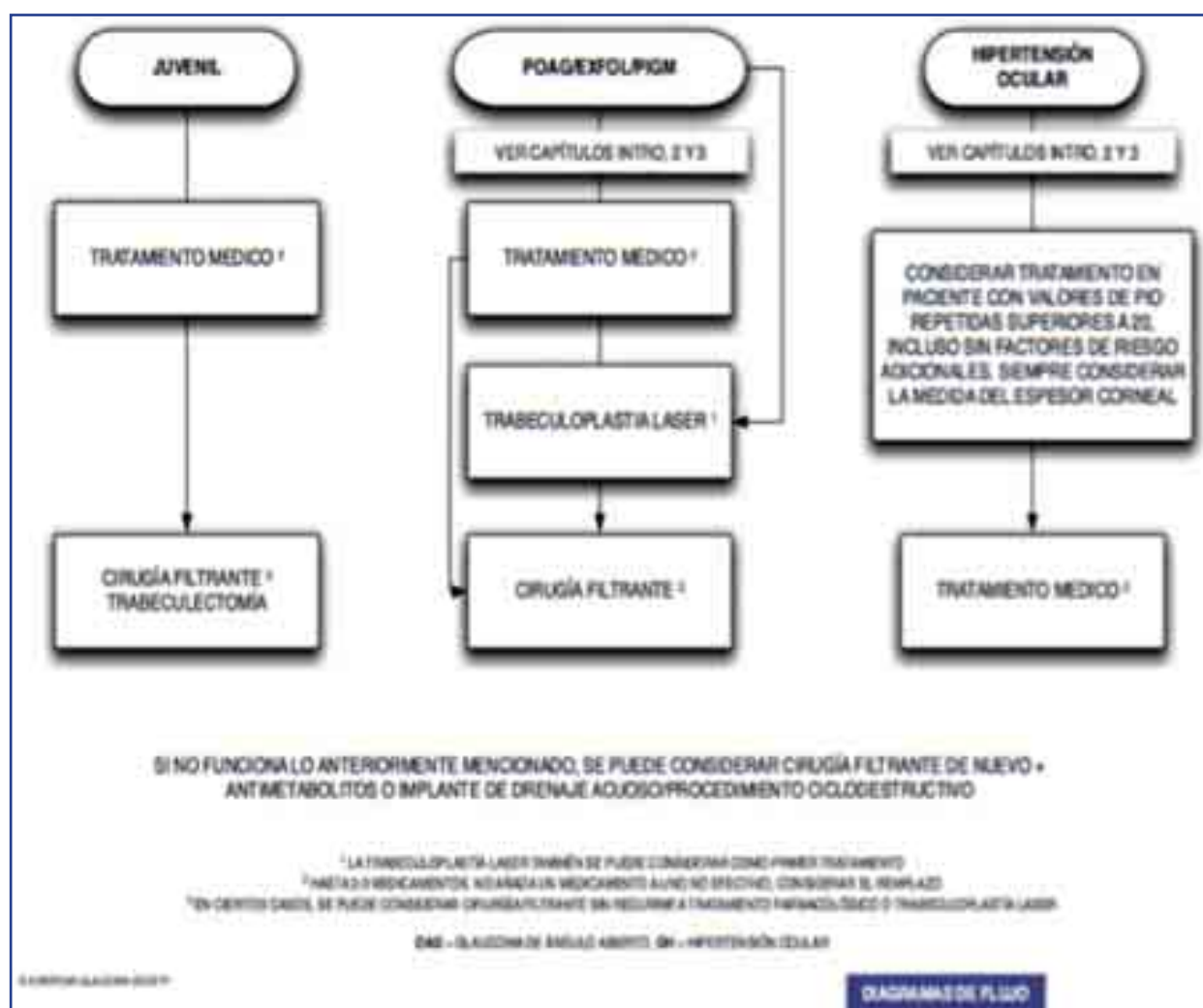


Figura 110 Diagrama de flujo de GPAA e HTO recomendado por la EGS<sup>276</sup>.

Aun cuando la cirugía filtrante y los dispositivos de drenaje siguen siendo los procedimientos quirúrgicos de elección, sigue buscándose una técnica quirúrgica que reduzca de forma eficaz y segura la PIO, evitando alguna de las, en ocasiones, frecuentes y graves complicaciones asociadas a las cirugías clásicas. La mayoría de las nuevas técnicas pretenden evitar la formación de una ampolla de filtración y se basan en restaurar la vía de drenaje fisiológica aumentando el flujo de humor acuoso a través de la malla trabecular, canal de Schlemm y canales colectores.

El implante trabecular, como ya se ha comentado, se enmarca dentro de estas nuevas técnicas angulares ab-interno. Los resultados publicados en la literatura, así como de los estudios incluidos en la presente Tesis doctoral no permiten conocer la eficacia del implante de forma aislada ni tampoco en estadios de glaucoma avanzado. Con todo, el discreto descenso tensional asociado al procedimiento combinado no parece hacer a esta técnica quirúrgica como la idónea en formas avanzadas de glaucoma, o con PIO pre quirúrgicas elevadas. En estas formas avanzadas, además, parece existir un mayor daño en las estructuras post trabeculares<sup>246</sup>, que no harían útil un bypass trabecular. Por otro lado, son necesarios estudios que comparen la eficacia del iStent o procedimientos similares con la trabeculectomía, aunque habida cuenta de los resultados tensionales obtenidos en los diferentes estudios publicados es poco probable que consigan superar la eficacia tensional de la trabeculectomía.



Por lo tanto, habida cuenta de las características y resultados ya referidos del iStent y otras cirugías angulares con similares resultados, podríamos incluir el Glaukos® iStent en un escalón previo al de la cirugía filtrante, en pacientes con glaucoma leve o moderado y, preferiblemente, con catarata que requiera cirugía. De este modo, conseguimos asociar al descenso tensional obtenido con ambos procedimientos un descenso en el número de colirios necesarios para mantener tal PIO, mejorando el control del glaucoma en nuestros pacientes. En definitiva, la inclusión del iStent en nuestra práctica clínica habitual podría modificar el manejo habitual hoy en día en pacientes con catarata en estadio quirúrgico y glaucoma de ángulo abierto bien controlado (PIO por debajo de 20 mmHg con uno o dos colirios) o HTO.





## **CONCLUSIONES**

---



## CONCLUSIONES

- 1.** El empleo del Glaukos® iStent GTS-100 asociado a cirugía de catarata es una técnica eficaz y segura a largo plazo en el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto y catarata en estadio quirúrgico.
- 2.** Se ha objetivado una ligera pérdida de eficacia del procedimiento a largo plazo, con disminución de la tasa de éxito absoluto del procedimiento.
- 3.** El empleo del Glaukos® iStent GTS-100 asociado a cirugía de catarata es una técnica eficaz y segura a medio plazo en el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto o HTO y catarata en estadio quirúrgico.
- 4.** Asociar el implante trabecular iStent GTS-100 a la facoemulsificación no aporta un mayor descenso tensional que la cirugía de catarata aislada, si bien sí consigue una reducción del número de colirios empleados por los pacientes.
- 5.** Asociar el implante trabecular iStent GTS-100 a la facoemulsificación consigue una tasa de éxito absoluto superior a la facoemulsificación aislada.
- 6.** El empleo del Glaukos® iStent GTS-400 asociado a cirugía de catarata es una técnica eficaz y segura a corto plazo en el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto o HTO y catarata en estadio quirúrgico.
- 7.** El descenso en celularidad endotelial tras la implantación del iStent GTS-400 asociada a facoemulsificación no es superior al producido por la facoemulsificación aislada.



## **BIBLIOGRAFÍA**

---

201





1. Cioffi GA et al. Glaucoma. 2008-2009 Basic and Clinical Science Course Section 10. American Academy of Ophthalmology. 2009.
2. Alward WLM. Glaucoma: los requisitos en oftalmología. Editorial Mosby. 2000.
3. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classifications of the Glaucomas. The glaucomas, Clinical Science. St. Louis: Mosby. 1996.
4. Dielemans I, Virgerling JR, Wolfs RC. The prevalence of primary open angle glaucoma in a population-based study in the Netherlands. Ophthalmology 1994;101:1851-1855.
5. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco G, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution on a defined population. The Egna-Neumarkt study. Ophthalmology 1998;105:209-215.
6. Gestal JJ. Minusvalías físicas, mentales y sensoriales. En Piédrola G editor. Medicina preventiva y salud pública. Barcelona Salvat; 1991:978-1008.
7. Hollows FC, Graham PA. Intraocular pressure, glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. Br J Ophthalmol 1966;50:570.
8. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, et al. Racial variations in the prevalence of primary angle glaucoma: The Baltimore Eye Survey. JAMA 1991;266:369-374.
9. Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. J Glaucoma 2004;13:371-376.
10. Dignam K, Stutman RS. "Epidemiology and risk factors for glaucoma" In: Litwak AB. "Glaucoma Handbook". Editorial Butterworth-Heinemann. 2001. Capítulo 2. Pág 9 – 20.
11. Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences: the Rotterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:3309-3321.
12. Wilson MR, Martone JF. Epidemiology of chronic open-angle glaucoma. In: Ritch R, Shields MB & Krupin T (ed). The glaucomas, Clinical Science. St. Louis: Mosby; 1996;753-768.
13. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunders LR. The Framingham Eye Study Monograph. Surv Ophthalmol (Suppl) 1980;24:335-610.
14. Shiose Y. Intraocular pressure: New perspectives. Sur Ophthalmol 1990;34:413-435.
15. Bengtsson B. The prevalence of glaucoma. Br J Ophthalmol 1981;65:46-49.
16. Alio J, Ruiz Moreno JM. Glaucoma. Curso de formación continuada a distancia en Oftalmología. Pujades D (ed). Barcelona: Sanver Gráfico; 1998.
17. Shiose Y. Epidemiology of glaucoma in Japan: a nationwide glaucoma survey. Jpn J Ophthalmol 1991;35:133-155.
18. Schottenstein EM. Intraocular Pressure and Tonometry. In: Ritch R, Shields MB & Krupin T (ed). The glaucomas, Clinical Science. St. Louis: Mosby; 1996;887-899.
19. Liu JH, Boulogni RP, Kripke DE, Weinreb RN. Nocturnal elevation of intraocular pressure is detectable in the sitting position. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:4439-4442.
20. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. Am J Ophthalmol 1989;107:186-188.
21. Wilson R, Hertzmark E, Walker AM. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1987;105:1066-1071.
22. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and miopia: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology 1999;106:2010-2015.
23. Katz J, Sommer A. Risk factors for primary open angle glaucoma. Am J Prev Med 1988;4:10-114.
24. Leske MC, Podgor MJ. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables and visual field defects. Am J Epidemiol 1983;118:280-287.
25. Flammer J, Haefliger IO, Orgul S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? J Glaucoma 1999;8:212-219.
26. Becker B, Kolker AE, Roth FD. Glaucoma family study. Am Ophthalmol 1960;50:557-567.
27. Ray K, Mookherjee S. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: current concepts. J Genet 2009;88:451-467.
28. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS. Genetic risk of primary open angle glaucoma. Population based familial aggregation study. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998;116:1640-1645.
29. Jansson M, Marknell T, Tomic L, Larsson LI, Wadelius C. Allelic variants in the MYOC/TIGR gene in patients with primary open-angle, exfoliative glaucoma and unaffected controls. Ophthalmic Genet 2003;24:103-110.
30. Park S, Jamshidi Y, Vaideanu D, Bitner-Glindzicz M, Fraser S, Sowden JC. Genetic risk for primary open-angle glaucoma determined by LMX1B haplotypes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:1522-1530.
31. Vieira V, David G, Roche O, de la Houssaye G, Boutboul S, Arbogast L, Kobetz A, Orssaud C, Camand O, Schorderet DF, Munier F, Rossi A, Delezoide AL, Marsac C, Ricquier D, Dufier JL, Menasche M, Abitbol M. Identification of four new PITX2 gene mutations in patients with Axenfeld-Rieger syndrome. Mol Vis 2006;12:1448-1460.
32. Campos-Mollo E, López-Garrido MP, Blanco-Marchite C, García-Feijoo J, Peralta J, Belmonte-Martínez J, Ayuso C, Escribano J. CYP11B1 mutations in Spanish patients with primary congenital glaucoma: phenotypic and functional variability. Mol Vis. 2009;15:417-431.
33. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, Nishimura D, Clark AF, Nystuen A, Nichols BE, Mackey DA, Ritch R, Kalenak JW, Craven ER, Sheffield VC. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. Science 1997;275:668-670.
34. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, Héon E, Krupin T, Ritch R, Kreutzer D, Crick RP, Sarfarazi M. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. Science 2002;295:1077-1079.
35. Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, Popinchalk S, Ilitchiev E, Liebmann J, Ritch R, Héon E, Crick RP, Child A, Sarfarazi M. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. Hum Mol Genet 2005;14:725-733.
36. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology 1997;104:1714-1719.
37. Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm, Graefes Arch Ophthalmol 1988;226:224-226.

38. Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye* 2006;20:407-416.
39. Clark AF, Wordinger RJ. The role of steroids in outflow resistance. *Exp Eye Res* 2009;88:752-759.
40. De Berardinis E, Tieri O, Polzella A, Iuglio N. The chemical composition of the human aqueous humour in normal and pathological conditions. *Exp Eye Res* 1965;4:179-186.
41. Raviola E. The eye. En: Bloom W, Fawcett DW, Textbook of Hystology. 12ª Ed. Pág. 963.
42. Raviola G. Effects of paracentesis on the blood-aqueous barrier: an electron microscope study on *Macaca mulatta* using horseradish peroxidase as a tracer. *Invest Ophthalmol* 1974;13:828-858.
43. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. *Exp Eye Res* 2009;88:648-655.
44. Kelley MJ, Rose AY, Keller KE, Hessle H, Samples JR, Acott TS. Stem cells in the trabecular meshwork: present and future promises. *Exp Eye Res* 2009;88:747-751.
45. Grant WM. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. *Arch Ophthalmol* 1963;69:783-801.
46. McEwen WK. Application of Poiseuille's law to aqueous outflow. *Arch Ophthalmol* 1958;60:290-294.
47. Johnson M. What controls aqueous humor outflow resistance? *Exp Eye Res* 2006;82:545-557.
48. Bill A, Svedbergh B. Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm – an attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man. *Acta Ophthalmol* 1972;50:295-320.
49. Sit AJ, Coloma FM, Ethier CR, Johnson M. Factors affecting the pores of the inner wall endothelium of Schlemm's canal. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1517-1525.
50. Lütjen-Drecoll E, Rohen JW. Functional morphology of the trabecular meshwork. In: Tasman, W., Jaeger, E.A. (Eds.), *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 2001; pp. 1-30.
51. Tamm E, Flügel C, Stefani FH, Rohen JW. Contractile cells in the human scleral spur. *Exp Eye Res* 1992;54:531-543.
52. Tamm ER, Flügel C, Stefani FH, Lütjen-Drecoll E. Nerve endings with structural characteristics of mechanoreceptors in the human scleral spur. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1157-1166.
53. Bill A. The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes. *Invest Ophthalmol* 1965;4:911-919.
54. Alm A, Nilsson SFE. Uveoscleral outflow-A review. *Exp Eye Res* 2009;88:760-768.
55. Bill A, Hellsing K. Production and drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). *Invest Ophthalmol* 1965;4:920-926.
56. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol* 1999;127:407-412.
57. Nilsson SFE, Bill A. Physiology and neurophysiology of aqueous humor inflow and outflow, in: Kaufman, P.L., Mittag, T.W. (Eds.), *Glaucoma* (ed. P.L. Kaufman, T.W. Mittag). Mosby-Year Book Europe Ltd., 1994.
58. Johnson DH, Johnson M. How does nonpenetrating glaucoma surgery work? Aqueous outflow resistance and glaucoma surgery. *J Glaucoma* 2001;10:55-67.
59. Godfrey DG, Fellman RL, Neelakantan A. Canal surgery in adult glaucomas. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:116-121.
60. Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968;66:673-679.
61. García Sánchez J. Tratamiento quirúrgico. En: *Tratamiento del Glaucoma*. Madrid. Talleres gráficos Vda. Bermejo, 1979; 209-238.
62. Spaeth GL, Mutlukan E. The use of antimetabolites with trabeculectomy: a critical appraisal. *J Glaucoma* 2001;10:145-151.
63. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Treatment outcomes in the tube versus trabeculectomy study after one year of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007;143:9-22.
64. Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, Feuer WJ, Schiffman JC. Surgical complications in the Tube Versus Trabeculectomy Study during the first year of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007;143:23-31.
65. deLuise VP, Anderson DR. Primary infantile glaucoma (congenital glaucoma). *Surv Ophthalmol* 1983;28:1-19.
66. [www.neomedix.net](http://www.neomedix.net)
67. Filippopoulos T, Rhee DJ. Novel surgical procedures in glaucoma: advances in penetrating glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;29:149-154.
68. Khaja HA, Hodge DO, Sit A, Poster 4191, ARVO annual meeting; April 27-May 1, 2008, Fort Lauderdale, Florida, USA.
69. Minckler DS, Baerveldt G, Alfaro MR, Francis BA. Clinical results with the Trabectome for treatment of open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:962-967.
70. Francis BA, Minckler D, Dustin L, Kawji S, Yeh J, Sit A, Mosaed S, Johnstone M; Trabectome Study Group. Combined cataract extraction and trabeculotomy by internal approach for coexisting cataract and open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1096-1103.
71. Minckler D, Mosaed S, Dustin L, Francis B. Trabectome (trabeculectomy-internal approach): additional experience and extended follow-up. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:149-159.
72. Minckler DS, Hill RA. Use of novel devices for control of intraocular pressure. *Exp Eye Res* 2009;88:792-798.
73. David VP, Kutty KG, Somasundaram N, Varghese AM. Five-year results of viscocanalostomy. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:417-422.
74. Wishart PK, Wishart MS, Choudhary A, Grierson I. Long-term results of viscocanalostomy in pseudoexfoliative and primary open angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:148-155.
75. O'Brart DPS, Shiew M, Edmunds B. A randomised, prospective study comparing trabeculectomy with viscocanalostomy with adjunctive antimetabolite usage for the management of open angle glaucoma uncontrolled by medical therapy. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1012-1017.
76. Carassa RG, Bettin P, Fiori M, Brancato R. Viscocanalostomy versus trabeculectomy in white adults affected by open-angle glaucoma; a 2-year randomized, controlled trial. *Ophthalmology* 2003;110:882-887.
77. Alp MN, Yarangumeli A, Koz OG, Kural G. Nd:YAG laser goniotomy in viscocanalostomy: penetration in non-penetrating glaucoma surgery. *Int Ophthalmol* 2010;30:245-252.
78. <http://www.iscienceinterventional.com/NonUS/itrack.htm>
79. Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Korber N, Kearney JR, Shingleton B, Samuelson TW. Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm's canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults. Interim clinical study analysis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1217-1226.
80. Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Korber N, Kearney JR, Shingleton BJ, Samuelson TW. Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: two-year interim clinical study results. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:814-824.

81. Shingleton B, Tetz M, Korber N. Circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal (canaloplasty) with temporal clear corneal phacoemulsification cataract surgery for open-angle glaucoma and visually significant cataract: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(3):433-440.
82. Grieshaber MC, Fraenkl S, Schoetzau A, Flammer J, Orgül S. Circumferential Viscocanalostomy and Suture Canal Distension (Canaloplasty) for Whites With Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma* 2011;20:298-302.
83. Grieshaber MC, Pienaar A, Olivier J, Stegmann R. Comparing two tensioning suture sizes for 360 degrees viscocanalostomy (canaloplasty): a randomised controlled trial. *Eye* 2010;24:1220-1226.
84. <http://www.eyeworld.org/article.php?sid=2913>
85. Spiegel D, Kobuch K, Hill RA, Gross RL. Implant in Schlemm's canal. A new method for regulating intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma?. *Ophthalmologe* 2001;98:94-96.
86. Spiegel D, Kobuch K. Trabecular meshwork bypass tube shunt: initial case series. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1228-1231.
87. Dietlein TS, Jordan JF, Schild A, Konen W, Jünemann A, Lüke C, Krieglstein GK. Combined cataract-glaucoma surgery using the intracanalicular Eyepass glaucoma implant: first clinical results of a prospective pilot study. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:247-252.
88. Dietlein TS, Jordan J, Lueke C, Krieglstein GK. Modern concepts in antiglaucomatous implant surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1653-1664.
89. Johnson DH, Matsumoto Y. Schlemm's canal becomes smaller after successful filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1251-1256.
90. Nichamin LD. Glaukos iStent Trabecular Micro-Bypass. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2009;16:138-140.
91. Lowenthal LM. Comparison of titanium loop and supramid loop lens implants. *J Am Intraocul Implant Soc* 1978;4:104-106.
92. Shepard DD. The dangers of metal-loop intraocular lenses. *Ophthalmic Surg* 1977;8:93-95.
93. Linnola RJ, Aponen RP, Andersson OH, Vedel E, Yli-Urpo AU, Krause U, Laatikainen L. Titanium and bioactive glass-ceramic coated titanium as materials for keratoprosthesis. *Exp Eye Res* 1996;63:471-478.
94. Abrams GW. Clinical results of titanium retinal tacks with pneumatic insertion. *Am J Ophthalmol* 1986;102:13-19.
95. Davis PL, Mastel D. Anterior chamber metal fragments after phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:810-813.
96. Dunbar CM, Goble RR, Gregory DW, Church WC. Intraocular deposition of metallic fragments during phacoemulsification. *Eye* 1995;9:434-436.
97. Hsu LC. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits: current status. *Perfusion* 2001;16:417-428.
98. Bahler CK, Smedley GT, Zhou J, Johnson DH. Trabecular bypass stents decrease intraocular pressure in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol* 2004;138:988-994.
99. Zhou J, Smedley GT. A trabecular bypass flow hypothesis. *J Glaucoma* 2005;14:74-83.
100. Spiegel D, Wetzel W, Haffner DS, Hill RA. Initial clinical experience with the trabecular micro-bypass stent in patients with glaucoma. *Adv Ther* 2007;24:161-170.
101. Spiegel D, García-Feijó J, García-Sánchez J, Lamielle H. Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: preliminary analysis of treatment by cataract surgery and the iStent trabecular micro-bypass stent. *Adv Ther* 2008;25(5):453-464.
102. Spiegel D, Wetzel W, Neuhann T, Stuermer J, Hoeh H, García-Feijó J, Martínez-De-La-Casa JM, García-Sánchez J. Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: interim analysis of a trabecular micro-bypass stent and concurrent cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(3):393-399.
103. Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:407-412.
104. Fernández-Barrientos Y, García-Feijó J, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernández-Pérez C, García Sánchez J. Fluorophotometric study of the effect of the glaukos trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3327-3332.
105. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh YJ, Giamporcaro JE; US iStent Study Group. Randomized Evaluation of the Trabecular Micro-Bypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology* 2011;118:459-467.
106. Ichhpujani P, Katz LJ, Gille R, Affel E. Imaging Modalities for Localization of an iStent®. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41:660-663.
107. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-851.
108. Meyer MA, Savitt ML, Kopitas E. The effect of phacoemulsification on aqueous outflow facility. *Ophthalmology* 1997;104:1221-1227.
109. Shrivastava A, Singh K. The effect of cataract extraction on intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:118-122.
110. Jahn CE. Reduced intraocular pressure after phacoemulsification and posterior chamber intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:1260-1264.
111. Schwenn O, Dick HB, Krummenauer F, Krist R, Pfeiffer N. Intraocular pressure after small incision cataract surgery: temporal sclerocorneal versus clear corneal incision. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:421-425.
112. Shingleton BJ, Pasternack JJ, Hung JW, O'Donoghue MW. Three and five year changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma* 2006;15:494-498.
113. Kim KS, Kim JM, Park KH, Choi CY, Chang HR. The effect of cataract surgery on diurnal intraocular pressure fluctuation. *J Glaucoma* 2009;18:399-402.
114. Issa SA, Pacheco J, Mahmood U, Nolan J, Beatty S. A novel index for predicting intraocular pressure reduction following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 2005;89:543-546.
115. Friedman D, Jampel HD, Lubomski LH, Kempen JH, Quigley H, Congdon N, Levkovitch-Verbin H, Robinson KA, Bass EB. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002;109:1902-1913.
116. Cimetta DJ, Cimetta AC. Intraocular pressure changes after clear corneal phacoemulsification in nonglaucomatous pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:77-81.
117. Shingleton BJ, Laul A, Nagao K, Wolff B, O'Donoghue M, Eagan E, Flattem N, Desai-Bartoli S. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation: single surgeon series. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1834-1841.
118. Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW. Long term effects of phacoemulsification with intraocular lens implantation in normotensive and ocular hypertension eyes. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:724-742.

119. [http://es.wikipedia.org/wiki/Regresion\\_a\\_la\\_media](http://es.wikipedia.org/wiki/Regresion_a_la_media) (acceso 14 diciembre 2010)
120. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1779-1786.
121. Gunning FP, Greve EL. Lens extraction for uncontrolled angle-closure glaucoma: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1347-1356.
122. Lam DS, Leung DY, Tham CC, Li FC, Kwong YY, Chiu TY, Fan DS. Randomized trial of early phacoemulsification versus peripheral iridotomy to prevent intraocular pressure rise after acute primary angle closure. *Ophthalmology* 2008;115:1134-1140.
123. Wang N, Chintala SK, Fini ME, Schuman JS. Ultrasound activates the TM ELAM-1/IL-1/NF-kB response: a potential mechanism for intraocular pressure reduction after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1977-1981.
124. Surgical treatment of coexisting cataract and glaucoma. Evidence Report/ Technology Assessment: Number 38. AHRQ Publication No. 01-E050, June 2001. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>.
125. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study. 8: Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1771-1779.
126. Vizzeri G, Weinreb RN. Cataract surgery and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:20-24.
127. Aung T, Chew PT. Review of recent advancements in the understanding of primary angle-closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:89-93.
128. Marchini G, Pagliaruso A, Toscano A, Tosi R, Brunelli C, Bonomi L. Ultrasound biomicroscopic and conventional ultrasonographic study of ocular dimensions in primary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 1998;105:2091-2098.
129. Memarzadeh F, Tang M, Li Y, Chopra V, Francis BA, Huang D. Optical coherence tomography assessment of angle anatomy changes after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2007;144:464-465.
130. Sun X, Liang YB, Wang NL, Fan SJ, Sun LP, Li SZ, Liu WR. Laser peripheral iridotomy with and without iridoplasty for primary angle-closure glaucoma: 1-year results of a randomized pilot study. *Am J Ophthalmol* 2010;150:68-73.
131. Wang N, Wu H, Fan Z. Primary angle closure glaucoma in Chinese and Western populations. *Chin Med J* 2002;115:1706-1715.
132. He M, Friedman DS, Ge J, Huang W, Jin C, Cai X, Khaw PT, Foster PJ. Laser peripheral iridotomy in eyes with narrow drainage angles: ultrasound biomicroscopy outcomes. The Liwan Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:1513-1519.
133. Lai JS, Tham CC, Chan JC. The clinical outcomes of cataract extraction by phacoemulsification in eyes with primary angle-closure glaucoma (PACG) and co-existing cataract: a prospective case series. *J Glaucoma* 2006;15:47-52.
134. Keenan TD, Salmon JF, Yeates D, Goldacre M. Trends in rates of primary angle closure glaucoma and cataract surgery in England from 1968 to 2004. *J Glaucoma* 2009;18:201-205.
135. Teekhasaene C, Ritch R. Combined phacoemulsification and goniosynechialysis for uncontrolled chronic angle-closure glaucoma after acute angle closure glaucoma. *Ophthalmology* 1999;106:669-675.
136. Tsai HY, Liu CJ, Cheng CY. Combined trabeculectomy and cataract extraction versus trabeculectomy alone in primary angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009;93:943-948.
137. Tham CC, Leung DY, Kwong YY, Li FC, Lai JS, Lam DS. Effects of phacoemulsification versus combined phaco-trabeculectomy on drainage angle status in primary angle closure glaucoma (PACG). *J Glaucoma* 2010;19:119-123.
138. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Phacoemulsification in eyes with functioning filtering blebs: a prospective study. *Ophthalmology* 2002;109:2248-2255.
139. Swamynathan K, Capistrano AP, Cantor LB, WuDunn D. Effect of temporal corneal phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with prior trabeculectomy with an antimetabolite. *Ophthalmology* 2004;111:674-678.
140. Tham CC, Kwong YY, Leung DY, Lam SW, Li FC, Chiu TY, Chan JC, Chan CH, Poon AS, Yick DW, Chi CC, Lam DS, Lai JS. Phacoemulsification versus combined phacotrabeculectomy in medically controlled chronic angle closure glaucoma with cataract. *Ophthalmology* 2008;115:2167-2173.
141. Tham CC, Kwong YY, Leung DY, Lam SW, Li FC, Chiu TY, Chan JC, Lam DS, Lai JS. Phacoemulsification versus combined phacotrabeculectomy in medically uncontrolled chronic angle closure glaucoma with cataracts. *Ophthalmology* 2009;116:725-731.
142. Derbolav A, Vass C, Menapace R, Schmetterer K, Wedrich A. Long-term effect of phacoemulsification on intraocular pressure after trabeculectomy. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:425-430.
143. Friedman DS, Jampel HD, Lubomski LH, Kempen JH, Quigley H, Congdon N, Levkovitch-Verbin H, Robinson KA, Bass EB. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002;109:1902-1913.
144. Lochhead J, Casson RJ, Salmon JF. Long term effect on intraocular pressure of phacotrabeculectomy compared to trabeculectomy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:850-852.
145. Levkovitch-Verbin H, Habot-Wilner Z, Burla N, Melamed S, Goldenfeld M, Bar-Sela SM, Sachs D. Intraocular pressure elevation within the first 24 hours after cataract surgery in patients with glaucoma or exfoliation syndrome. *Ophthalmology* 2008;115:104-108.
146. Shin DH, Iskander NG, Ahee JA, Singal IP, Kim C, Hughes BA, Eliassi-Rad B, Kim YY. Long-term filtration and visual field outcomes after primary glaucoma triple procedure with and without mitomycin-C. *Ophthalmology* 2002;109:1607-1611.
147. Casson RJ, Salmon JF. Combined surgery in the treatment of patients with cataract and primary open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1854-1863.
148. Gdih GA, Yuen D, Yan P, Sheng L, Jin YP, Buys YM. Meta-analysis of 1- versus 2-Site Phacotrabeculectomy. *Ophthalmology* 2011;118:71-76.
149. Gianoli F, Schnyder CC, Bovey E, Mermoud A. Combined surgery for cataract and glaucoma: phacoemulsification and deep sclerectomy compared with phacoemulsification and trabeculectomy. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:340-346.
150. Funnell CL, Clowes M, Anand N. Combined cataract and glaucoma surgery with mitomycin C: phacoemulsification-trabeculectomy compared to phacoemulsification-deep sclerectomy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:694-698.
151. D'Eliseo D, Pastena B, Longanesi L, Grisanti F, Negrini V. Comparison of deep sclerectomy with implant and combined glaucoma surgery. *Ophthalmologica* 2003;217:208-211.
152. Shingleton B, Tetz M, Korber N. Circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal (canaloplasty) with temporal clear corneal phacoemulsification cataract surgery for open-angle glaucoma and visually significant cataract: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:433-440.
153. Costa VP, Smith M, Spaeth GL, Gandham S, Markovitz B. Loss of visual acuity after trabeculectomy. *Ophthalmology* 1993;100:599-612.



155. Olsen T. Non contact specular microscopy of the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol* 1979;57:986-989.
156. Waring 3rd GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology* 1982;89:531-590.
157. Sherrard ES, Ng YL. The other side of the corneal endothelium. *Cornea* 1990;9:48-54.
158. Petroll WM, Jester JV, Barry-Lane P, Cavanagh HD. Assessment of f-actin organization and apical-basal polarity during in vivo cat endothelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36: 2492-2502.
159. Stiemke MM, McCartney MC, Cantu-Crouch D, Edelhauser HF. Maturation of the corneal endothelial tight junction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2757-2765.
160. Kreutziger GO. Lateral membrane morphology and gap junction structure in rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1976;23:285-293.
161. Carlson KH, Bourne WM. The clinical measurement of endothelial permeability. *Cornea* 1988;7:183-189.
162. Hedbys BO, Mishima S. The thickness-hydration relationship of the cornea. *Exp Eye Res* 1966;5:221-228.
163. Maurice DM. The physical basis of corneal transparency. *Acta XVII Cong Ophthalmol* 1954;1:465-469.
164. Tuft SJ, Coster DJ. The corneal endothelium. *Eye* 1990;4:389-424.
165. Mishima S, Maurice DM. The effect of normal evaporation on the eye. *Exp Eye Res* 1961;1:46-52.
166. Jacobs PM, Cheng H, Price NC, McPherson K, Boase DL, Bron AJ. Endothelial cell loss after cataract surgery—the problem of interpretation. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1982;102:291-293.
167. Mishima S, Trenberth SM. Permeability of the corneal endothelium to nonelectrolytes. *Invest Ophthalmol* 1968;7:34-43.
168. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium-XXXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1982;93:1-29.
169. Hirsch M, Renard G, Faure JP, Pouliquen Y. Formation of intercellular spaces and junctions in regenerating rabbit corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1976;23:385-397.
170. Gonnering R, Edelhauser HF, Van Horn DL, Durant W. The pH tolerance of rabbit and human corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:373-390.
171. Gehrsitz L, Gruber L, Harris JE. The hydration of the cornea. II. The effect of the intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1956;42:325-329.
172. Maurice DM. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia* 1968;24:1094-1095.
173. Geroski DH, Edelhauser HF. Quantitation of Na/K ATPase pump sites in the rabbit corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:1056-1060.
174. Hodson S, Miller F. The bicarbonate ion pump in the endothelium which regulates the hydration of rabbit cornea. *J. Physiol* 1976;263:563-577.
175. Hedbys BO, Mishima S, Maurice DM. The inhibition pressure of the corneal stroma. *Exp Eye Res* 1963;2:99-111.
176. Kuang LJ, Nielsen K, Fischbarg J. Molecular identification and immunolocalization of the water channel protein aquaporin 1 in CBCECs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1288-1292.
177. Thiagarajah JR, Verkman AS. Aquaporin deletion in mice reduces corneal water permeability and delays restoration of transparency after swelling. *J Biol Chem* 2002;277:19139-19144.
178. Wulle KG. Electron microscopy of the fetal development of the corneal endothelium and Descemet's membrane of the human eye. *Invest Ophthalmol* 1972;11:897-904.
179. Nuttall RP. DNA synthesis during the development of the chick cornea. *J Exp Zool* 1976;198:193-208.
180. Adamis AP, Molnar ML, Tripathi BJ, Emmerson MS, Stefansson K, Tripathi RC. Neuronal-specific enolase in human corneal endothelium and posterior keratocytes. *Exp Eye Res* 1985;41:665-668.
181. Hayashi, K, Sueishi, K, Tanaka, K, Inomata H. Immunohistochemical evidence of the origin of human corneal endothelial cells and keratocytes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224:452-456.
182. Foets B, van den Oord J, Engelmann K, Missotten L. A comparative immunohistochemical study of human corneotrabecular tissue. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:269-274.
183. Murphy C, Alvarado J, Juster R, Maglio M. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. A quantitative histologic study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:312-322.
184. Ko MK, Park WK, Lee JH, Chi JG. A histomorphometric study of corneal endothelial cells in normal human fetuses. *Exp Eye Res* 2001;72:403-409.
185. McCarey BE. Noncontact specular microscopy: a macrophotography technique and some endothelial cell findings. *Ophthalmology* 1979;86:1848-1860.
186. Yee R, Matsuda M, Schultz RO, Edelhauser HF. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* 1985;4:671-678.
187. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:779-782.
188. Amann J, Holley GP, Lee S-B, Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol* 2003;135:584-590.
189. Edelhauser HF. The balance between corneal transparency and edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1755-1767.
190. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Continued endothelial cell loss ten years after lens implantation. *Ophthalmology* 1994;101:1014-1022.
191. Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea* 2001;20:560-569.
192. Friberg TR, Guibord NM. Corneal endothelial cell loss after multiple vitreoretinal procedures and the use of silicone oil. *Ophthalmic Surg. Lasers* 1999;30:528-534.
193. Arnavielle S, Lafontaine PO, Bidot S, Creuzot-Garcher C, D'Athis P, Bron AM. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J Glaucoma* 2007;16:324-328.
194. Hogan MJ, Wood I, Fine M. Fuchs' endothelial dystrophy of the cornea. 29th Sanford Gifford Memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 1974;78:363-383.
195. Chung EH, Hutcheon AE, Joyce NC, Zieske JD. Synchronization of the G1/S transition in response to corneal debris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1952-1958.
196. Laing RA, Neubauer L, Oak SS, Kayne HL, Leibowitz HM. Evidence for mitosis in the adult corneal endothelium. *Ophthalmology* 1984;91:1129-1134.
197. Matsubara M, Tanishima T. Wound-healing of corneal endothelium in monkey: an autoradiographic study. *Jpn J Ophthalmol* 1983;27:444-450.

198. Sherrard ES. The corneal endothelium in vivo: its response to mild trauma. *Exp Eye Res* 1976;22:347-357.
199. Laing RA, Sandstrom MM, Berrospi AR, Leibowitz HM. Changes in the corneal endothelium as a function of age. *Exp Eye Res* 1976;22:587-594.
200. Honda H, Ogita Y, Higuchi S, Kani K. Cell movements in a living mammalian tissue: long-term observation of individual cells in wounded corneal endothelia of cats. *J Morphol* 1982;174:25-39.
201. Joyce NC, Mekler B, Neufeld AH. In vitro pharmacologic separation of corneal endothelial migration and spreading responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:1816-1826.
202. Schilling-Schon A, Pleyer U, Hartmann C, Rieck PW. The role of endogenous growth factors to support corneal endothelial migration after wounding in vitro. *Exp Eye Res* 2000;71:583-589.
203. McCartney MD, Robertson DP, Wood TO, McLaughlin BJ. ATPase pump site density in human dysfunctional corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;28:1955-1962.
204. Bourne WM, Kaufman HE. Endothelial damage associated with intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 1976;81:482-485.
205. Bourne RR, Minassian DC, Dart JK, Rosen P, Kaushal S, Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology* 2004;111:679-685.
206. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1996;22:1079-1084.
207. Walkow T, Anders N, Klebe S. Endothelial cell loss after phacoemulsification: relation to preoperative and intraoperative parameters. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:727-732.
208. Beesley RD, Olson RJ, Brady SE. The effects of prolonged phacoemulsification time on the corneal endothelium. *Ann Ophthalmol* 1986;18:216-219.
209. Binder PS, Sternberg H, Wickman MG, Worthen DM. Corneal endothelial damage associated with phacoemulsification. *Am J Ophthalmol* 1976;82:48-54.
210. Irvine AR, Kratz RP, O'Donnell JJ. Endothelial damage with phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Arch Ophthalmol* 1978;96:1023-1026.
211. Cameron MD, Poyer JF, Aust SD. Identification of free radicals produced during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:463-470.
212. Rao GN, Stevens RE, Harris JK, Aquavella JV. Long-term changes in corneal endothelium following intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1981;88:386-397.
213. Bigar F, Witmer R. Corneal endothelial changes in primary acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 1982;89:596-599.
214. Sihota R, Lakshmaiah NC, Titiyal JS, Dada T, Agarwal HC. Corneal endothelial status in the subtypes of primary angle closure glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:492-495.
215. Ishikawa A. Risk factors for reduced corneal endothelial cell density before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1982-1992.
216. Cho SW, Kim JM, Choi CY, Park KH. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:569-573.
217. Gagnon MM, Boisjoly HM, Brunette I, Charest M, Amyot M. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea* 1997;16:314-318.
218. Korey M, Gieser D, Kass MA, Waltman SR, Gordon M, Becker B. Central corneal endothelial cell density and central corneal thickness in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1982;94:610-616.
219. noue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:235-239.
220. Miyake K, Matsuda M, Inaba M. Corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1989;108:49-52.
221. Lehto I, Ruusuvaara P, Setälä K. Corneal endothelium in pigmentary glaucoma and pigment dispersion syndrome. *Acta Ophthalmol* 1990;68:703-709.
222. Murrell WJ, Shihab Z, Lamberts DW, Avera B. The corneal endothelium and central corneal thickness in pigmentary dispersion syndrome. *Arch Ophthalmol* 1986;104:845-846.
223. Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, McLaren JW, Hodge DO, Herman DC, Bourne WM. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea* 2006;25:1046-1052.
224. Lass JH, Eriksson GL, Osterling L, Simpson CV; Latanoprost Corneal Effects Study Group. Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprost-timolol, and timolol: A double-masked, randomized, one-year study. *Ophthalmology* 2001;108:264-271.
225. Lass JH, Khosrof SA, Laurence JK, Horwitz B, Ghosh K, Adamsons I. A double-masked, randomized, 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol, and betaxolol. Dorzolamide Corneal Effects Study Group. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1003-1010.
226. Lázaro García C, Castillo Gómez A, García Feijóo J, Macías Benítez JM, García Sánchez J. Study of the corneal endothelium after glaucoma surgery. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:75-80.
227. Arnavielle S, Lafontaine PO, Bidot S, Creuzot-Garcher C, D'Athis P, Bron AM. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J Glaucoma* 2007;16:324-328.
228. Storr-Paulsen T, Norregaard JC, Ahmed S, Storr-Paulsen A. Corneal endothelial cell loss after mitomycin C-augmented trabeculectomy. *J Glaucoma* 2008;17:654-657.
229. Sihota R, Sharma T, Agarwal HC. Intraoperative mitomycin C and the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:80-82.
230. Dreyer EB, Chaturvedi N, Zurawski D. Effect of mitomycin C and fluorouracil-supplemented trabeculectomies on the anterior segment. *Arch Ophthalmol* 1995;113:578-580.
231. Arnavielle S, Lafontaine PO, Bidot S, Creuzot-Garcher C, D'Athis P, Bron AM. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J Glaucoma* 2007;16:324-328.
232. Ravinet E, Tritten JJ, Roy S, Gianoli F, Wolfensberger T, Schnyder C, Mermoud A. Descemet membrane detachment after nonpenetrating filtering surgery. *J Glaucoma* 2002;11:244-252.
233. Soro-Martínez MI, Villegas-Pérez MP, Sobrado-Calvo P, Ruiz-Gómez JM, Miralles de Imperial Mora-Figueroa J. Corneal endothelial cell loss after trabeculectomy or after phacoemulsification, IOL implantation and trabeculectomy in 1 or 2 steps. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:249-256.

234. Nassiri N, Nassiri N, Rahnavardi M, Rahmani L. A comparison of corneal endothelial cell changes after 1-site and 2-site phacotrabeculectomy. *Cornea* 2008;27:889-894.
235. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL; Tube Versus Trabeculectomy Study Group. Three-year follow-up of the tube versus trabeculectomy study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:670-684.
236. Minckler DS, Francis BA, Hodapp EA, Jampel HD, Lin SC, Samples JR, Smith SD, Singh K. Aqueous shunts in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008;115:1089-1098.
237. Lee EK, Yun YJ, Lee JE, Yim JH, Kim CS. Changes in corneal endothelial cells after Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2009;148:361-367.
238. Tello C, Espana EM, Mora R, Dorairaj S, Liebmman JM, Ritch R. Baerveldt glaucoma implant insertion in the posterior chamber sulcus. *Br J Ophthalmol* 2007;91:739-742.
239. Retzlaff JA, Sanders DR, Kraff MC. Development of the SRK/T intraocular lens implant power calculation formula. *J Cataract Refract Surg* 1990;16:333-340.
240. van Schaick W, van Dooren BT, Mulder PG, Völker-Dieben HJ. Validity of endothelial cell analysis methods and recommendations for calibration in Topcon SP-2000P specular microscopy. *Cornea* 2005;24:538-544.
241. Cheung SW, Cho P. Endothelial cells analysis with the TOPCON specular microscope SP-2000P and IMAGEnet system. *Curr Eye Res* 2000;21:788-798.
242. Johnson DH, Matsumoto Y. Schlemm's canal becomes smaller after successful filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1251-1256.
243. Singh K, Lee BL, Wilson MR, Glaucoma Modified RANDLike Methodology Group. A panel assessment of glaucoma management: modification of existing RAND-like methodology for consensus in ophthalmology. Part II: Results and interpretation. *Am J Ophthalmol* 2008;145(3):575-581.
244. Hodapp E, Parrish RK, Andersson DR. Clinical decisions in Glaucoma. St Louis. CV Mosby Company, 1993.
245. Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Krufft B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology* 2008;115(7):1117-1122.
246. Tan JCH, Peters DM, Kaufman PL. Recent developments in understanding the pathophysiology of elevated intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:168-174.
247. Perera SA, Wong TY, Tay WT, Foster PJ, Saw SM, Aung T. Refractive error, axial dimensions, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2010;128(7):900-905.
248. Kuzin AA, Varma R, Reddy HS, Torres M, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Ocular biometry and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2010;117:1713-1719.
249. Tomoyose E, Higa A, Sakai H, Sawaguchi S, Iwase A, Tomidokoro A, Amano S, Araie M. Intraocular pressure and related systemic and ocular biometric factors in a population-based study in Japan: the Kumejima study. *Am J Ophthalmol* 2010;150:279-286.
250. Qureshi IA. Age and intraocular pressure: how are they correlated?. *J Pak Med Assoc* 1995;45:150-152.
251. Rochtchina E, Mitchell P, Wang JJ. Relationship between age and intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:173-175.
252. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107:698-703.
253. Shin HC, Subrayan V, Tajunisah I. Changes in anterior chamber depth and intraocular pressure after phacoemulsification in eyes with occludable angles. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:1289-1295.
254. Díaz-Valle D, Benítez del Castillo Sánchez JM, Castillo A, Sayagués O, Moriche M. Endothelial damage with cataract surgery techniques. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:951-955.
255. Ravalico G, Tognetto D, Palomba MA, Lovisato A, Baccara F. Corneal endothelial function after extracapsular cataract extraction and phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 1997;23:1000-1005.
256. Kim EC, Kim MS. A comparison of endothelial cell loss after phacoemulsification in penetrating keratoplasty patients and normal patients. *Cornea* 2010;29:510-515.
257. Tektaş OY, Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res* 2009;88:769-775.
258. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-440.
259. Hau S, Barton K. Corneal complications of glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:131-136.
260. Francis BA, Singh K, Lin SC, Hodapp E, Jampel HD, Samples JR, Smith SD. Novel glaucoma procedures: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118:1466-80.
261. Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Koerber N, Kearney JR, Shingleton BJ, Samuelson TW. Canaloplasty: Three-year results of circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a microcatheter to treat open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:682-90.
262. <http://www.osnsupersite.com/view.aspx?rid=75988>. Acceso 25 Agosto 2011.
263. Ianchulev T, Ahmed I, Hoeh H, Rau M, DeJuan E. Minimally invasive ab-interno suprachoroidal device (Cypass) for IOP control in open-angle glaucoma. Poster presented at the Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, October 16-19, 2010. Chicago, IL.
264. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01166659>. Acceso 2 Septiembre 2011.
265. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01252914>. Acceso 25 Septiembre 2011.
266. Camras LJ, Samuelson TW, Ahmed IK, Boris CB. Hydrus Aqueous implant increases outflow facility in human anterior segments. Poster presentado en ARVO 2011. #2069#
267. [http://www.augenklinik-luebeck.de/Informationen+für+Patienten/AugenerkrankungenGrüner+Star+\\_+Glaukom/Wie+werden+die+verschiedenen+Glaukomformen+behandelt\\_.print](http://www.augenklinik-luebeck.de/Informationen+für+Patienten/AugenerkrankungenGrüner+Star+_+Glaukom/Wie+werden+die+verschiedenen+Glaukomformen+behandelt_.print). Acceso 3 Septiembre 2011.
268. Tetz M, Pfeiffer W, Ramirez M, Scharioth G, Vass C, Grisanti S. A novel intracanalicular implant for IOP reduction in patients with POAG: surgical and initial outcomes from the HYDRUS I study. Presentado en el ESCRS Congress. Viena, Septiembre 2011.
269. <http://clinicaltrials.gov>
270. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00721968> y [NCT01052558](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01052558). Acceso 2 Septiembre 2011.
271. Dunker S, Schmucker A, Maier H; Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study Group. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther* 2007;24:376-386.



- 272.** Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, Webers CA. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology* 2005;112:953-961.
- 273.** Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004; 23:490-496.
- 274.** Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs? *Int J Clin Pharmacol Res* 1996;16:29-41.
- 275.** Brubaker RF. Targeting outflow facility in glaucoma management. *Surv Ophthalmol* 2003;48 Suppl 1:S17-20.
- 276.** EGS. Terminology and guidelines for glaucoma (3rd edition). DOGMA 2009. Pag. 117-169.
- 277.** Stein JD, Challa P. Mechanisms of action and efficacy of argon laser trabeculoplasty and selective laser trabeculoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:140-145.
- 278.** Chiselita D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma surgery. *Eye* 2001;15:197-201.





## **ANEXOS**

---



COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA  
Hospital Clínico San Carlos  
Área -7- Madrid

Tel. 91.330.34.13/Fax: 91.330.32.99  
e-mail:ceic.hcsc@salud.madrid.org

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D<sup>a</sup> M. García Arenillas, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid,

C E R T I F I C A

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Glaukos Corporation, para que se realice el ensayo clínico (P-03/283) titulado: "ESTUDIO DE LA MICRO-VALVULA DE DERIVACIÓN TRABECULAR GLAUKOS® EN CIRUGÍA COMBINADA DE CATARATA Y GLAUCOMA EN PACIENTES AFECTOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO" (Cód: GC-002).

Versión: 01-07-03

Hoja información Paciente Y Consentimiento Informado revisados 051103-01.

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por el Dr. J. García Sánchez, como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid, a 17 de diciembre de 2003

Fdo. Dra. M. García Arenillas





INGEKOMEN 18 JULI 2005

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
Hospital Clínico San Carlos  
Área -7- Madrid

Tel. 91.330.34.13/Fax: 91.330.32.99  
e-mail:ceic.hsc@salud.madrid.org

**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**D<sup>a</sup> M. García Arenillas**, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid,

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor **Meditech Strategic Consultante b. v.**, para que se realice el ensayo clínico (P-05/148) titulado: **"ESTUDIO DE MICRO-VÁLVULA DE DESVIACIÓN TRABECULAR GLAUKOST<sup>TM</sup> EN COMBINACIÓN CON CIRUGÍA DE CATARATA EN PACIENTES RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADOS DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO Y PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HIPERTENSIÓN OCULAR"** (Cód: GCF-007).

Versión: 16-09-03

Hoja información Paciente: 11-marzo-2004-01

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

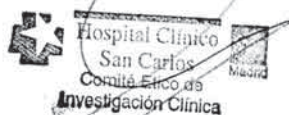
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por el **Dr. J. García Sánchez**, como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid, a 13 de julio de 2005



Fdo. Dra. M. García Arenillas





**Informe Dictamen Protocolo Favorable  
Otros Estudios**

C.P. Sinergy Studio - C.I. P-09/375

**CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos****INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

DÑA M<sup>ª</sup> DEL MAR GARCÍA ARENILLAS, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.

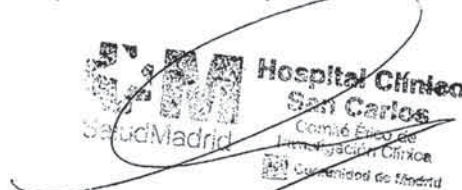
**CERTIFICA**

Que en el estudio titulado: ***"Evaluación cruzada prospectiva en abierto del iStent (GTS400) en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto"*** con código de Promotor: Sinergy Studio, y Código Interno: P-09/375.

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Julián García Feijoo**, del Servicio de Oftalmología, del Hospital Clínico San Carlos como Investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid, a 24 de marzo de 2008

  
Hospital Clínico San Carlos  
Comité Ético de Investigación Clínica  
Ciudad de Madrid

Fdo: Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos





## CORPORACION GLAUKOS

26061 Merit Circle #101  
Laguna Hills, CA 92653  
(949) 367-9600

### Consentimiento del Paciente Informado Estudio Glaukos GC-002 Revisado el 5 de noviembre del 2003 - 01

Estudio de la Micro-Válvula de Derivación  
Trabecular Glaukos<sup>®</sup> en cirugía combinada de  
catarata y glaucoma sobre pacientes afectados de  
glaucoma de ángulo abierto.

Estudio de la Micro-Válvula de Derivación Trabecular Glaukos® en cirugía combinada  
de catarata y glaucoma sobre pacientes afectados de glaucoma de ángulo abierto  
**Estudio Glaukos GC-002**

1. **Nombre del Paciente:** \_\_\_\_\_
2. **Fecha de Nacimiento del Paciente:**(Día/Mes/Año) \_\_\_\_\_
3. **Numero de Identificación del Paciente:** \_\_\_\_\_
4. **Ojo a ser intervenido quirúrgicamente:**

\_\_\_\_\_ **Ojo Derecho:** Primer Tratamiento o Segundo  
Tratamiento (marque con un círculo)

\_\_\_\_\_ **Ojo Izquierdo:** Primer Tratamiento o Segundo  
Tratamiento (marque con un círculo)

5. **Consentimiento del Paciente:**

Yo tuve la oportunidad de hacer preguntas acerca de este estudio investigación, y también sobre mi participación, y mi oftalmólogo ha contestado a todas mis interrogantes. Al firmar este formulario de consentimiento, consiento a participar de mi propia voluntad, y acepto a inscribirme en este Estudio hasta que decida lo contrario. Se me entregara una copia de esta forma de consentimiento, la cual contendrá todas las firmas y fechas necesarias. El que yo firme este consentimiento no significa que renuncie a ninguno de mis derechos legales.

\_\_\_\_\_  
*Firma del Paciente*  
(o Representante Legal Autorizado)

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
Nombre del Paciente (en letras de imprenta)

\_\_\_\_\_  
*Firma del Testigo*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

6. **Confirmación del Investigador:**

He tratado el tema del Estudio de Investigación con el paciente participante (y/o el o la representante legal autorizado), usando un lenguaje apropiado y fácil de comprender, incluso se le hizo entender los riesgos y reacciones adversas que se puedan presentar. Yo creo firmemente que al paciente se le ha sido explicado en forma detallada la naturaleza de este Estudio, sus beneficios y riesgos, y creo asimismo que el paciente comprendió en su totalidad dicha explicación.

\_\_\_\_\_  
*Firma del Investigador*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador (en letras de imprenta)





Consentimiento del Paciente Informado  
GCF-007  
Revisión el 11 de marzo del 2004

225

Estudio de la Micro-Válvula de Desviación Trabecular Glaukos™  
en Combinación con Cirugía de Catarata en Pacientes  
Recientemente Diagnosticados de Glaucoma de Ángulo Abierto y  
Pacientes Diagnosticados de Hipertensión Ocular

GLAUKOS CORPORATION

26061 Merit Circle #101 • Laguna Hills, CA 92653 • (949) 367-9600



Estudio de la Micro-Válvula de Desviación Trabecular Glaukos™ en Combinación con  
Cirugía de Catarata en Pacientes Recientemente Diagnosticados de Glaucoma de  
Ángulo Abierto y Pacientes Diagnosticados de Hipertensión Ocular

1. **Nombre del Paciente:** \_\_\_\_\_

2. **Fecha de Nacimiento del Paciente:**(Dia/Mes/Año)\_\_\_\_\_

3. **Numero de Identificación del Paciente:** \_\_\_\_\_

4. **Ojo a ser intervenido quirúrgicamente:**

\_\_\_\_\_ **Ojo Derecho:**

\_\_\_\_\_ **Ojo Izquierdo:**

5. **Consentimiento del Paciente:**

Yo tuve la oportunidad de hacer preguntas acerca de este estudio, y también sobre mi participación. Mi oftalmólogo ha contestado a todos mis interrogantes. Al firmar este formulario de consentimiento, consiento a participar voluntariamente, y acepto inscribirme en este estudio hasta que decida lo contrario. Se me entregara una copia de esta forma de consentimiento, la cual contendrá todas las firmas y fechas necesarias. El que yo firme este consentimiento no significa que renuncie a ninguno de mis derechos legales.

\_\_\_\_\_  
*Firma del Paciente*  
(o Representante Legal Autorizado)

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
Nombre del Paciente (en letras de imprenta)

\_\_\_\_\_  
*Firma del Testigo*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

6. **Confirmación del Investigador:**

He tratado el tema del Estudio de Investigación con el paciente participante (y/o el o la representante legal autorizado), usando un lenguaje apropiado y fácil de comprender, incluso se le hizo entender los riesgos y reacciones adversas que se puedan presentar. Yo creo firmemente que al paciente se le ha sido explicado en forma detallada la naturaleza de este Estudio, sus beneficios y riesgos, y creo asimismo que el paciente comprendió en su totalidad dicha explicación.

\_\_\_\_\_  
*Firma del Investigador*

\_\_\_\_\_  
*Fecha*

\_\_\_\_\_  
Nombre del Investigador (en letras de imprenta)





Hospital Clínico San Carlos



Hospital Clínico San Carlos  
Servicio de Oftalmología  
Unidad de Glaucoma-Diagnóstico Precoz

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: **"Estudio de la eficacia de la micro-válvula trabecular Glaukos G-2™ para el tratamiento combinado con la extracción del cristalino en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto."**

Yo  
(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado He podido hacer preguntas sobre el estudio He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con:  
(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante: Fecha:

Firma del Investigador: Fecha:





## CORPORACION GLAUKOS

26061 Merit Circle #101  
Laguna Hills, CA 92653  
(949) 367-9600

### Información al Paciente Estudio Glaukos GC-002 Revisado el 5 de noviembre del 2003 - 01

Estudio de la Micro-Válvula de Derivación  
Trabecular Glaukos<sup>®</sup> en cirugía combinada  
de catarata y glaucoma sobre pacientes  
afectos de glaucoma de ángulo abierto



Estudio de la Micro-Válvula de Derivación Trabecular Glaukos® en cirugía combinada de catarata y glaucoma sobre pacientes afectados de glaucoma de ángulo abierto  
**Estudios Glaukos GC-002**

**1. Objetivo de la Investigación**

[Nombre del Investigador Principal] \_\_\_\_\_ esta llevando a cabo un estudio de investigación para obtener mayor información acerca del uso de un nuevo dispositivo para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Usted ha sido invitado a participar en dicho estudio de investigación (se llamara "El Estudio"), patrocinado por la Corporación Glaukos. La finalidad de dicho estudio es la de evaluar el uso y efectos (consecuencias favorables o desfavorables) de un nuevo dispositivo médico que sirve para reducir la presión intraocular (PIO) en pacientes que han sido diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto, que están tomando medicamentos para el glaucoma y que, además, requieren cirugía de catarata. En el estudio participarán alrededor de 90 sujetos de diversos países internacionales y aproximadamente 15 personas de este hospital participarán en el mismo.

El nombre de este nuevo dispositivo es La Micro-Válvula de Desviación Trabecular Glaukos™ ("El Dispositivo Glaukos™"). Este dispositivo se encuentra actualmente en fase de investigación, lo que quiere decir que está siendo estudiado y probado en personas como usted, para observar y determinar su eficacia. El Dispositivo Glaukos™ es un implante minúsculo hecho a base de titanio, el cual se implanta dentro del ojo. Su tamaño es de aproximadamente 1,0mm por 0,5mm. El objetivo al implantar la micro-válvula Glaukos®, es el de lograr que el fluido acuoso atrapado dentro del ojo pueda ser liberado en forma normal a través de los propios conductos de flujo del ojo, un proceso natural del cuerpo humano; disminuyendo así la presión intraocular (PIO) dentro del ojo.

**2. Detalles de la Investigación**

Es nuestra intención informarle de los detalles de este estudio para solicitar su participación en el Estudio de Prueba para determinar la efectividad del Dispositivo Glaukos® para reducir la presión intraocular (PIO) y que la duración de dicho estudio será de dos años.

Usted será evaluado por un oftalmólogo, quien determinara si usted puede participar en "El Estudio". Este examen consta de una evaluación completa de la situación de su ojo. En caso de participar, se fijará la fecha para efectuar el procedimiento quirúrgico de implantación del Dispositivo Glaukos™ y cirugía de la catarata al mismo tiempo. Durante el procedimiento quirúrgico usted deberá permanecer acostado boca arriba. Se le administrara unas gotas o una inyección para anestesiarse su ojo, a fin de evitar que sienta dolor durante la cirugía. Su oftalmólogo le describirá cada fase del procedimiento. Primero, el oftalmólogo efectuará la cirugía de la catarata y después implantará el dispositivo Glaukos®. La misma incisión se usa para la cirugía de la catarata y para implantar el

dispositivo Glaukos®. También se le pedirá, durante el periodo que dure el procedimiento, que mantenga su mirada fija en la luz situada encima de su ojo, a su vez el oftalmólogo le explicará paso a paso el procedimiento, el cual dura normalmente menos de 15 minutos.

Al finalizar la cirugía, se le colocará un parche (gasa) en su ojo y podrá regresar a su casa. Se le pedirá que regrese al día siguiente para examinarlo. Usted también deberá regresar, para una visita de seguimiento, una semana después de efectuado el procedimiento. Así mismo, deberá usted regresar periódicamente para visitas de seguimiento aproximadamente, al mes, a los 2 meses, 3 meses, 6 meses, un año, 18 meses y a los 24 meses de realizado el procedimiento quirúrgico. Las fechas señaladas para dichas visitas de evaluación serán concertadas a su conveniencia, y sobre la base del horario de atención de su oftalmólogo. En cada visita de seguimiento se examinará su ojo de manera usual, casi similar a la prueba de evaluación que se le practicó para determinar si usted era adecuado para este estudio. Cada examen dura mas o menos una hora.

### 3. Posibles Riesgos y Molestias

El empleo de dispositivos clínicos en la fase de investigación, como el Dispositivo Glaukos® que está siendo probado en pacientes voluntarios como usted, puede presentar ciertos riesgos no identificados. A continuación se enumeran algunos de ellos, según la probabilidad de que ocurran.

#### Muy probable:

Después de la operación, usted tendrá una sensación de cosquilleo en su ojo y notará que el mismo está un poco enrojecido. Su oftalmólogo le informará y recomendará qué medicinas puede tomar para aliviar sus molestias.

#### Menos probable:

Usted puede sentir dolor en el ojo después de la operación o en casos muy inusuales, desarrollar una infección en su ojo. Hasta es posible que no se obtengan los resultados deseados con el procedimiento quirúrgico, y que usted necesite someterse a cirugías adicionales en un futuro o que vuelva a continuar el uso de medicamentos para el glaucoma (gotas). Su doctor le explicará la posibilidad de un tratamiento adicional (Re-tratamiento), si es necesario. En caso de necesitar tratamiento adicional, todos los riesgos incluidos en el procedimiento inicial también son aplicables para el caso del re-tratamiento.

Los siguientes son algunos de los posibles riesgos de la operación:

- 1) Presión intraocular más baja de lo normal
- 2) Sangrado intraocular
- 3) Contacto la cara interna de otra lente que hay en el ojo (cornea)
- 4) Hemorragia en la parte anterior del ojo
- 5) Daño en la parte coloreada del ojo (iris)
- 6) Que el implante quede suelto dentro del ojo



A continuación se listan los posibles riesgos post-operatorios:

- 1) Atrofia ocular
- 2) Inflamación intraocular
- 3) Sangrado intraocular
- 4) Infección intraocular en la parte anterior del ojo
- 5) Complicaciones en una capa del ojo (coroides) que puede sangrar
- 6) Dolor agudo constante
- 7) Complicaciones en la cornea
- 8) Inflamación en la retina
- 9) Endoftalmitis (infección ocular grave)
- 10) Pérdida de agudeza visual
- 11) Infección
- 12) Inflamación
- 13) Alteraciones en la pupila
- 14) Complicaciones en la retina
- 15) Atalamía (pérdida de la profundidad de la cámara anterior del ojo)
- 16) Obstrucción del interior del tubo por el iris o por formación de tejido fibroso.
- 17) Deficiente colocación de la válvula
- 18) Hipopión estéril (Inflamación intraocular sin infección)
- 19) Necesidad de re-intervención quirúrgica no planeada

Dado que es imposible prever todos los posibles riesgos derivados de una cirugía pueden existir complicaciones no incluidas en este listado.

#### 4. Beneficios

Uno de los beneficios al participar en este Estudio, es contribuir al desarrollo de dispositivos médicos para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Además, usted contribuirá a tener un entendimiento más amplio del procedimiento de inserción e implantación del Dispositivo Glaukos® dentro del ojo. Si actualmente usted se encuentra tomando medicinas para disminuir la presión intraocular (PIO), se le pedirá que la suspenda. Si el dispositivo Glaukos® funciona y reduce la PIO, puede ser que usted no tenga que volver a tomar medicinas para el glaucoma. Usted no podrá suspender o volver a tomar estos medicamentos a menos que sea recomendado por su doctor. Finalmente, puede que haya o no una reducción de la presión intraocular elevada en su ojo. Si el Dispositivo Glaukos® no funciona apropiadamente o no reduce la presión intraocular de manera suficiente y otro tipo de cirugía para el glaucoma es sugerido por su oftalmólogo, es importante que tome en cuenta que el procedimiento quirúrgico relacionado con el Dispositivo Glaukos® cuenta con la opción de que usted en un futuro pueda someterse a intervenciones quirúrgicas adicionales. Esto quiere decir que tanto el procedimiento quirúrgico así como el Dispositivo Glaukos®, no interfieren en absoluto con otro tipo de cirugía para el glaucoma y permite que estos se puedan efectuar, de ser necesarios.

## 5. Tratamientos Alternativos

El Glaucoma es comúnmente tratado reduciendo la presión intraocular (PIO) o presión en el ojo. El Glaucoma de Angulo Abierto, una vez diagnosticado, es tratado con agentes tópicos farmacéuticos (gotas para los ojos) o trabeculoplastia con láser (cirugía del ojo con láser). Cuando estos tratamientos no son suficientes, se practican otra clase de operaciones tales como la trabeculectomía. La Trabeculectomía es un procedimiento de filtración que puede estar asociado a complicaciones tales como, la formación de cataratas, endoftalmitis (infección en el ojo), hipotonía (nivel bajo de la PIO), fracasos de la cirugía, o lenta recuperación de la visión después de someterse a una cirugía. La cirugía para la catarata y la trabeculectomía no siempre se practican al mismo tiempo. Si el procedimiento de la trabeculectomía fracasa y no logra nivelar la PIO adecuadamente, se pueden implantar válvulas artificiales de drenaje. Estas son dispositivos hechos a base de plástico o silicona, los cuales permiten al acuoso que siga su flujo a un sitio de reserva que se encuentra alrededor del ojo. Todos estos dispositivos se realizaron con el “ojo abierto” “procedimiento ab-externo”. Dado que estos dispositivos son usados en ojos que fueron sometidos a cirugía para el glaucoma y fracasaron, el índice de las complicaciones es superior al de los procedimientos con trabeculectomía. El Dispositivo Glaukos®, ofrece la oportunidad de realizar un procedimiento “ab-interno”, mediante el cual el dispositivo es colocado a través de una pequeña incisión que no requiere la aplicación de puntos de sutura

## 6. Confidencialidad

Todos sus datos médicos relacionados con su participación en este Estudio estarán a disposición, para su revisión, por el personal de Glaukos y las agencias gubernamentales involucradas en la evaluación de estudios de nuevos dispositivos médicos y sus procedimientos. Sin embargo, a usted solo se le identificará mediante el uso de un “Numero de Identificación” específico. De esta manera, se mantendrá toda esta Información bajo la más estricta confidencialidad, según determinan las leyes. Los resultados de este Estudio podrán ser publicados o presentados para finalidades científicas, pero su identidad no se revelará. No podemos garantizar al 100% la confidencialidad, ya que existe la posibilidad de que su Información personal pueda ser revelada en caso de ser requerida legalmente. Las organizaciones que legalmente puedan solicitar el revisar y/o obtener una copia de sus registros personales del estudio, con la finalidad de asegurar la calidad del estudio y revisar la evaluación de la Información, son las siguientes: El Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), el Patrocinador del Estudio (Corporación Glaukos), y la Organización Contratada para la Investigación.

La información de estos estudios quedará bajo anonimato de forma que sus datos no eran publicados ni conocidos por personal ajeno al propio Hospital. Los resultados del estudio pueden ser publicados en futuro para propósitos médicos, pero la identidad (nombre) de cada sujeto participante no se revelará.



## 7. Participación Voluntaria

La participación en el estudio es voluntaria. Usted no recibirá dinero alguno por participar en el estudio. Usted tiene el derecho a rehusar a participar, o a retirarse completamente del estudio en cualquier momento que lo desee. Toda nueva Información obtenida en el estudio relacionada a su salud, bienestar o disposición a participar, será puesta a su disposición. Su oftalmólogo o la Corporación Glaukos se reservan el derecho de suspender su participación en el Estudio, en cualquier momento que lo desee y por cualquier motivo. Si usted sufrió daño alguno como consecuencia directa de este Estudio, se le proveerá gratis atención médica para subsanar el daño. Glaukos no es responsable de los gastos incurridos por su parte si usted sufre de reacciones adversas asociadas o derivadas de una progresión normal subyacente o de un antiguo padecimiento.

## 8. Coordinador / Intermediario

En caso de surgir alguna interrogante acerca de esta investigación, su participación, o un daño sufrido como consecuencia de este estudio; por favor sírvase contactar al Investigador

\_\_\_\_\_ al numero de teléfono \_\_\_\_\_.

El promotor Glaukos cooperación dispone de una póliza de seguros que cubre la Responsabilidad Civil derivada de su participación en el presente ensayo. La dirección de la compañía aseguradora es **Hobbs Group, 4365 Executive Drive, Suite 1400 (92121), San Diego, CA 92138, Estados Unidos** y el numero de la póliza de Seguros es **ADT 2054990183-1**.



## Información al Paciente

GCF-007

Revisado el 11 de marzo de 2004-02

Estudio de la Micro-Válvula de Desviación Trabecular  
Glaukos™ en Combinación con Cirugía de Catarata en  
Pacientes Recientemente Diagnosticados de Glaucoma  
de Ángulo Abierto y Pacientes Diagnosticados de  
Hipertensión Ocular

GLAUKOS CORPORATION

26061 Merit Circle #101 • Laguna Hills, CA 92653 • USA • +1 (949) 367-9600

Estudio de la Micro-Válvula de Desviación Trabecular Glaukos™ en Combinación con  
Cirugía de Catarata en Pacientes Recientemente Diagnosticados de Glaucoma de Ángulo  
Abierto y Pacientes Diagnosticados de Hipertensión Ocular

**1. Objetivo de la investigación**

JULIAN GARCIA SANCHEZ está llevando a cabo un estudio de investigación para obtener mayor información acerca del uso de un nuevo dispositivo para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Usted ha sido invitado(a) a participar en dicho estudio de investigación (Estudio), patrocinado por la Glaukos Corporation.

La finalidad del estudio es evaluar la seguridad y efectividad de la Micro Válvula de Desviación Trabecular Glaukos™ y su capacidad de reducir la presión intraocular (PIO), en pacientes recientemente diagnosticados de glaucoma de ángulo-abierto y pacientes diagnosticados de hipertensión ocular.

En el estudio participarán alrededor de 20 sujetos en este hospital y aproximadamente 60 personas en otros países de Europa.

El nombre de este nuevo dispositivo es Micro-Válvula de Desviación Trabecular Glaukos™ (Dispositivo Glaukos™). Este dispositivo se encuentra actualmente en fase de investigación, lo que quiere decir que está siendo estudiado y probado en personas como usted, para observar y determinar su eficacia. El Dispositivo Glaukos™ es un implante minúsculo hecho a base de titanio que se coloca dentro del ojo. Su tamaño es de aproximadamente 1,0 mm por 0,5 mm. El objetivo al implantar la micro-válvula Glaukos™ es lograr que el fluido acuoso atrapado dentro del ojo pueda ser liberado en forma normal a través de los propios conductos de drenaje del ojo, un proceso natural del cuerpo humano; disminuyendo así la presión intraocular (PIO) dentro del ojo.

**2. Detalles de la investigación**

Es nuestra intención informarle sobre los detalles de esta investigación para solicitar su participación en el Estudio para determinar la efectividad del Dispositivo Glaukos™ para reducir la presión intraocular (PIO) y que la duración de dicho estudio será de cinco años.

Un oftalmólogo examinará sus ojos y determinará si usted puede participar en el Estudio. Este examen consta de una evaluación completa del estado de sus ojos. Si usted reúne las condiciones necesarias para participar en el Estudio, será asignado(a) a un Grupo 1 o un Grupo 2 según lo determine un programa de determinación al azar generado por un ordenador. Los pacientes asignados al Grupo 1 recibirán dos válvulas en combinación de cirugía catarata. Los participantes asignados al Grupo 2 recibirán cirugía rutinaria catarata y después utilizarán medicamentos habituales para tratar el glaucoma. Una vez que cada persona haya sido asignada a un Grupo se les indicará la fecha del procedimiento quirúrgico de implantación del dispositivo Glaukos™ en combinación con cirugía catarata o solo la cirugía catarata.

Si Usted está en grupo 1 o 2?, A usted se le realizará una cirugía rutinaria de cataratas.



Durante ese procedimiento quirúrgico el paciente deberá permanecer en posición acostada boca arriba. Se le administrarán unas gotas o una inyección para anestesiarse el ojo, a fin de evitar que sienta dolor durante la cirugía.

Su oftalmólogo le explicará a Usted cada fase del procedimiento. Cuando esta asignado al grupo 1, primero se le realizará la cirugía catarata, y a continuación durante el mismo acto quirúrgico se implantará el dispositivo Glaukos™ a través de la misma incisión que se usó para la cirugía catarata. Si Usted está en grupo 2, sólo se realizará la cirugía de cataratas.

Al finalizar la cirugía se pondrá un parche sobre su ojo y podrá regresar a su casa.

Se le pedirá que regrese al día siguiente para examinar su estado. Usted también deberá regresar, para una visita de seguimiento, dos semanas después de efectuado el procedimiento. Así mismo, deberá regresar periódicamente para visitas de seguimiento aproximadamente, al mes, a los 3 meses, 6 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses, 36 meses, 42 meses, 48 meses, 54 meses y a los 60 meses después de realizado el procedimiento quirúrgico. Las fechas señaladas para dichas visitas de evaluación serán concertadas a su conveniencia, y sobre la base del horario de atención de su oftalmólogo. En cada visita de seguimiento se le realizará una exploración oftalmológica convencional, que es prácticamente igual a la practicada para determinar si usted era adecuado para este estudio. Cada examen dura más o menos una hora.

Además de las exploraciones habituales, antes y después de la cirugía, en las que se evaluará el estado de sus ojos, a lo largo del seguimiento se realizarán algunas revisiones para evaluar el correcto funcionamiento de los implantes. En ellas se realizará una prueba denominada fluorofotometría. Esta se realizará antes de la cirugía, 6 semanas después de la cirugía y en el 6º mes del postoperatorio y consiste en administrar varias gotas de un colorante denominado fluoresceína (habitualmente utilizado en las exploraciones oftalmológicas) para posteriormente evaluar de una forma no invasiva la salida del colorante del ojo. Esta exploración específica alargará el tiempo de exploración hasta unas tres horas.

### 3. Posibles riesgos y molestias

El empleo de dispositivos clínicos en la fase de investigación, como el Dispositivo Glaukos® que está siendo probado en pacientes voluntarios como usted, puede presentar ciertos riesgos no identificados. Debe tener en cuenta que hay riesgos en todo procedimiento quirúrgico. A continuación se da información general de algunos de los riesgos posibles respecto al dispositivo Glaukos y/o el procedimiento de cirugía. Después de la operación, usted tendrá una sensación de cosquilleo en el ojo y notará que el mismo está un poco enrojecido. Su oftalmólogo le informará y recomendará qué medicinas Usted puede tomar para aliviar las molestias.

Usted puede sentir dolor en el ojo después de la operación o, en casos muy inusuales, desarrollar una infección en el mismo. Igualmente es posible que no se obtengan los resultados deseados con el procedimiento quirúrgico, y que usted necesite someterse a

cirugías adicionales en un futuro o que necesite de nuevo usar medicamentos para el glaucoma (gotas). Su doctor le explicará la posibilidad de un tratamiento adicional (re-tratamiento), si es necesario. En caso de necesitar tratamiento adicional, todos los riesgos incluidos en el procedimiento inicial también son aplicables para el caso del re-tratamiento.

Dado que es imposible prever todos los posibles riesgos derivados de una cirugía pueden existir complicaciones no incluidas en este listado.

Además, muchas de las complicaciones identificadas para el Dispositivo Glaukos™ y/o el procedimiento quirúrgico de implantación son complicaciones conocidas para cualquier tipo de cirugía del ojo.

#### 4. Beneficios

Uno de los beneficios al participar en este Estudio, es contribuir al desarrollo de dispositivos médicos para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Además, usted contribuirá al entendimiento más amplio del procedimiento de inserción e implantación del Dispositivo Glaukos™ dentro del ojo. Puede ser que haya o no una reducción de la presión intraocular elevada en su ojo. Si el Dispositivo Glaukos™ no funciona apropiadamente o no reduce la presión intraocular de manera suficiente y otro tipo de cirugía para el glaucoma es sugerido por su oftalmólogo, es importante que tome en cuenta que el procedimiento quirúrgico relacionado con el Dispositivo Glaukos™ cuenta con la opción de que usted en un futuro pueda someterse a intervenciones quirúrgicas adicionales. Esto quiere decir que tanto el procedimiento quirúrgico así como el Dispositivo Glaukos™, no interfieren en absoluto con otro tipo de cirugía para el glaucoma y permite que estos se puedan efectuar, de ser necesarios.

#### 5. Tratamientos alternativos

El glaucoma se trata comúnmente reduciendo la presión intraocular (PIO). El glaucoma de ángulo abierto, una vez diagnosticado, es tratado con agentes tópicos farmacéuticos (gotas para los ojos) o trabeculoplastia con láser (cirugía del ojo con láser). Cuando estos tratamientos no son suficientes, se practican otra clase de operaciones tales como la trabeculectomía. La trabeculectomía es un procedimiento de filtración que puede estar asociado a complicaciones tales como, la formación de cataratas, endoftalmitis (infección en el ojo), hipotonía (nivel bajo de la PIO), fracasos de la cirugía, o lenta recuperación de la visión después de someterse a una cirugía. La cirugía para la catarata y la trabeculectomía no siempre se practican al mismo tiempo. Si el procedimiento de la trabeculectomía falla y no logra nivelar la PIO adecuadamente, se pueden implantar válvulas artificiales de drenaje. Estos dispositivos son hechos a base de plástico o silicona, los cuales permiten que el acuoso siga su flujo a un sitio de reserva que se encuentra alrededor del globo del ojo. Todos estos dispositivos se implantan con el “ojo abierto” o “procedimiento ab-externo”. Dado que estos dispositivos son usados en ojos que fueron sometidos a cirugía para el glaucoma y fracasaron, el índice de las complicaciones es superior al de los procedimientos con trabeculectomía. El Dispositivo Glaukos™ ofrece la oportunidad de realizar un procedimiento “ab-interno”, mediante el cual el dispositivo es colocado



a través de la misma pequeña incisión realizada para la cirugía catarata y que no requiere en la mayoría de los casos de la aplicación de puntos de sutura.

#### 6. **Confidencialidad**

Todos sus datos médicos relacionados con su participación en este Estudio estarán disponibles para ser revisados por el personal de Glaukos y las agencias gubernamentales involucradas en la evaluación de estudios de nuevos dispositivos médicos y sus procedimientos. Sin embargo, a usted solo se le identificará mediante el uso de un “Numero de Identificación” específico. De esta manera, se mantendrá toda esta información bajo la más estricta confidencialidad, según determinan las leyes. Los resultados de este Estudio podrán ser publicados o presentados con finalidades científicas, pero su identidad no será revelada. No podemos garantizar al 100% la confidencialidad, ya que existe la posibilidad de que su información personal pueda ser revelada en caso de ser requerida legalmente. Las organizaciones que legalmente puedan solicitar la revisión y/o obtener una copia de sus registros personales del estudio, con la finalidad de asegurar la calidad del mismo y revisar la evaluación de la información, son las siguientes: El Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), el Patrocinador del Estudio (Glaukos Corporation), y la Organización Contratada para la Investigación.

Se asegurará, en todo caso, la confidencialidad de los datos y documentos contenidos en el archivo y cumplirá de la Ley 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal

241

#### 7. **Participación voluntaria**

La participación en el estudio es voluntaria. Usted no recibirá dinero alguno por participar en el mismo y tiene el derecho a rehusarse a participar, o a retirarse completamente del estudio en cualquier momento que lo desee. Toda nueva información obtenida en el estudio relacionada con su salud, bienestar o disposición a participar, será puesta a su disposición. Su oftalmólogo o la Glaukos Corporation se reservan el derecho de suspender su participación en el Estudio, en cualquier momento que lo deseen y por cualquier motivo. Si usted sufrió daño alguno como consecuencia directa de este Estudio, se le proveerá atención médica gratis para subsanar ese daño. Glaukos no es responsable de los gastos incurridos por su parte si usted sufre de reacciones adversas asociadas o derivadas de una progresión normal subyacente o de un antiguo padecimiento.

#### 8. **Coordinador o Intermediario**

En caso de surgir algún interrogante acerca de esta investigación, su participación, o si ha sufrido un daño como consecuencia de este estudio, por favor sírvase contactar al Investigador **Prof. García Sánchez** al número de teléfono **91.330.39.77**

El promotor Glaukos cooperación dispone de una póliza de seguros que cubre la Responsabilidad Civil derivada de su participación en el presente ensayo. La dirección de la compañía aseguradora es CHUBB Insurance company of Europe, con N.I.F. nº A-0021155-G, domicilio social: Serrano, 57, 5ª planta, Madrid, Tel: 91-309-3468, Fax 91-319-5238. Certificado: 3583-22-59 SFO..







Hospital Clínico San Carlos



Hospital Clínico San Carlos  
Servicio de Oftalmología  
Unidad de Glaucoma-Diagnóstico Precoz

Estudio Clínico: **"Estudio de la eficacia de la micro-válvula trabecular Glaukos G-2™ para el tratamiento combinado con la extracción del cristalino en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto."**

#### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

##### Estimado Paciente:

Este folleto le facilitará información importante acerca de este estudio. Le pedimos que lea detenidamente la información y que pregunte a su médico si hay algo que no está claro o si tiene alguna pregunta.

Se le propone participar en un estudio promovido por el Departamento de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del HCSC. El investigador principal del estudio es J. García Feijoo.

##### Introducción.

El Glaucoma es una enfermedad que se produce generalmente por una elevación de la presión ocular que daña progresivamente el nervio óptico y por lo tanto causa pérdida visual. Es una enfermedad indolora y progresiva por lo que su diagnóstico es muy difícil si no se realiza una exploración preventiva.

Las características clínicas del grupo de pacientes en los que usted está incluido se determinan por la existencia de factores de riesgo para el padecimiento de glaucoma (hipertensión ocular, antecedentes familiares o nervio óptico sospechoso) lo que no quiere decir que usted esté enfermo.

El hecho de tener una presión ocular elevada no implica necesariamente el padecimiento de glaucoma, por el contrario muchas personas con esta elevación no manifiestan daños en el nervio óptico y por lo tanto no deben ser tratadas. Lo mismo sucede con los otros factores mencionados.

El tratamiento de la enfermedad glaucomatosa se realiza fundamentalmente mediante colirios, tratamiento láser (trabeculoplastia) o cirugía. Ninguno de los tratamientos es totalmente inocuo, sin hablar de las molestias y coste económico de los mismos.

En su caso además del glaucoma presenta una catarata con indicación quirúrgica, sin embargo por la situación de su glaucoma es aconsejable realizar algún procedimiento adicional para controlar mejor su presión intraocular. Estos procedimientos adicionales pueden ser mediante láser o procedimientos quirúrgicos antiglaucomatosos.

En este momento en el Hospital Clínico San Carlos se está realizando un estudio para evaluar la eficacia de un nuevo dispositivo antiglaucomatoso. El nombre de este nuevo dispositivo es Micro-Válvula de Desviación Trabecular

Glaukos™ (Dispositivo Glaukos™). Este dispositivo se encuentra actualmente en fase de investigación, lo que quiere decir que está siendo estudiado y probado en personas como usted, para observar y determinar su eficacia. El Dispositivo Glaukos™ es un implante minúsculo hecho a base de titanio que se coloca dentro del ojo. Su tamaño es de aproximadamente 0,25 mm por 0,5 mm. El objetivo al implantar la micro-válvula Glaukos™ es lograr que el fluido acuoso atrapado dentro del ojo pueda ser liberado en forma normal a través de los propios conductos de drenaje del ojo, un proceso natural del cuerpo humano; disminuyendo así la presión intraocular (PIO) dentro del ojo.

En el Hospital Clínico San Carlos se realizaron los estudios iniciales de investigación sobre el primer modelo de dicho implante que demostraron su eficacia y seguridad, que en este momento está comercializado en toda la Unión Europea incluida España. En la actualidad se encuentra disponible un nuevo modelo con un sistema de implantación más sencillo y rápido.

El Objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia del nuevo diseño en pacientes que necesiten un tratamiento adicional a la cirugía de cataratas para controlar mejor su presión intraocular. La duración del estudio es de un año.

Un oftalmólogo examinará sus ojos y determinará si usted puede participar en el Estudio. Este examen consta de una evaluación completa del estado de sus ojos. Si usted reúne las condiciones necesarias para participar en el Estudio podrá ser incluido. Si es así se le realizará una cirugía de cataratas convencional y al finalizar la cirugía se le implantarán dos de los dispositivos mencionados para bajar su presión intraocular.

La cirugía se realizará con anestesia local (la misma indicada para realizar la cirugía de cataratas en su caso). Tras la cirugía deberá seguir una pauta de revisiones para controlar la evolución de la presión a lo largo del tiempo.

Además de las exploraciones habituales, antes y después de la cirugía, en las que se evaluará el estado de sus ojos, a lo largo del seguimiento se realizarán algunas revisiones para evaluar el correcto funcionamiento de los implantes. En ellas se realizará una prueba denominada fluorofotometría. Esta se realizará antes de la cirugía, 6 semanas después de la cirugía y en el 6º mes del postoperatorio y consiste en administrar varias gotas de un colorante denominado fluoresceína (habitualmente utilizado en las exploraciones oftalmológicas) para posteriormente evaluar de una forma no invasiva la salida del colorante del ojo. Esta exploración específica alargará el tiempo de exploración hasta unas tres horas.



**Posibles riesgos y molestias.**

Pese a que en los estudios previos realizados por este equipo de investigación no se presentaron complicaciones con el uso de este dispositivo, el empleo de dispositivos clínicos en la fase de investigación, como el Dispositivo Glaukos® que está siendo probado en pacientes voluntarios como usted, puede presentar ciertos riesgos no identificados. Debe tener en cuenta que hay riesgos en todo procedimiento quirúrgico. A continuación se da información general de algunos de los riesgos posibles respecto al dispositivo Glaukos y/o el procedimiento de cirugía.

Después de la operación, usted tendrá una sensación de cosquilleo en el ojo y notará que el mismo está un poco enrojecido. Su oftalmólogo le informará y recomendará qué medicinas puede tomar para aliviar las molestias.

Usted puede sentir dolor en el ojo después de la operación o, en casos muy inusuales, desarrollar una infección en el mismo. Hasta es posible que no se obtengan los resultados deseados con el procedimiento quirúrgico, y que usted necesite someterse a cirugías adicionales en un futuro o que vuelva a continuar el uso de medicamentos para el glaucoma (gotas). Su doctor le explicará la posibilidad de un tratamiento adicional (re-tratamiento), si es necesario. En caso de necesitar tratamiento adicional, todos los riesgos incluidos en el procedimiento inicial también son aplicables para el caso del re-tratamiento.

**Beneficios.**

Uno de los beneficios al participar en este Estudio, es contribuir al desarrollo de dispositivos médicos para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Además, usted contribuirá al entendimiento más amplio del procedimiento de inserción e implantación del Dispositivo Glaukos™ dentro del ojo. Usted directamente se beneficiará de la posibilidad de mejorar el control de la enfermedad con una cirugía poco agresiva realizada en el mismo momento que la extracción de su catarata. Si actualmente usted está tomando medicinas para disminuir la presión intraocular (PIO), se le pedirá que las suspenda. Si el dispositivo Glaukos™ funciona y reduce la PIO, puede ser que no tenga que volver a tomar medicinas para el glaucoma. Usted no podrá suspender o volver a tomar estos medicamentos a menos que sea recomendado por su médico. Finalmente, puede que haya o no una reducción de la presión intraocular elevada en su ojo. Si el Dispositivo Glaukos™ no funciona apropiadamente o no reduce la presión intraocular de manera suficiente y otro tipo de cirugía para el glaucoma es sugerido por su oftalmólogo, es importante que tome en cuenta que el procedimiento quirúrgico relacionado con el Dispositivo Glaukos™ cuenta con la opción de que usted en un futuro pueda someterse a intervenciones quirúrgicas adicionales. Esto quiere decir que tanto el procedimiento quirúrgico así como el Dispositivo Glaukos™, no interfieren en absoluto con otro tipo de cirugía para el glaucoma y permite que estos se puedan efectuar, de ser necesarios.

**Tratamientos alternativos.**

El glaucoma se trata comúnmente reduciendo la presión intraocular (PIO). El glaucoma de ángulo abierto, una vez diagnosticado, es tratado con agentes



tópicos farmacéuticos (gotas para los ojos) o trabeculoplastia con láser (cirugía del ojo con láser). Cuando estos tratamientos no son suficientes, se practican otra clase de operaciones tales como la trabeculectomía. La trabeculectomía es un procedimiento de filtración que puede estar asociado a complicaciones tales como, la formación de cataratas, endoftalmitis (infección en el ojo), hipotonía (nivel bajo de la PIO), fracasos de la cirugía, o lenta recuperación de la visión después de someterse a una cirugía. La cirugía para la catarata y la trabeculectomía no siempre se practican al mismo tiempo. Si el procedimiento de la trabeculectomía fracasa y no logra nivelar la PIO adecuadamente, se pueden implantar válvulas artificiales de drenaje. Estos dispositivos son hechos a base de plástico o silicona, los cuales permiten que el acuoso siga su flujo a un sitio de reserva que se encuentra alrededor del globo del ojo. Todos estos dispositivos se implantan con el "ojo abierto" o "procedimiento ab-externo". Dado que estos dispositivos son usados en ojos que fueron sometidos a cirugía para el glaucoma y fracasaron, el índice de las complicaciones es superior al de los procedimientos con trabeculectomía. El Dispositivo Glaukos™ le ofrece la oportunidad de realizar un procedimiento "ab-interno", mediante el cual el dispositivo es colocado a través de la misma pequeña incisión que se requiere para realizar la cirugía de la catarata, por no requiere en la mayoría de los casos de la aplicación de puntos de sutura

246

#### **Condiciones de Participación-**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede negarse a participar o puede retirarse de este estudio en cualquier momento sin tener que dar razón alguna por ello. En cualquier momento durante el estudio, si se detecta cualquier daño o su médico opina que necesita tratamiento médico o que debe retirarse del estudio se le informará debidamente y se procederá en el sentido más adecuado para su diagnóstico y tratamiento.

Aunque los datos serán almacenados y analizados por ordenador, se mantendrá una estricta confidencialidad en todo momento y su historial será anónimo de acuerdo con la Ley 15/99 de Protección de datos de carácter personal. En caso de publicarse los resultados de este estudio, no se utilizará su nombre o sus datos personales.

#### **Coordinador o Intermediario.**

En caso de surgir algún interrogante acerca de esta investigación, su participación, o si ha sufrido un daño como consecuencia de este estudio, por favor sírvase contactar con los investigadores.

**Julián García Feijoo o José María Martínez de la Casa.**

**Al número de teléfono 91.330.39.77.**

El promotor dispone de una póliza de seguros que cubre la Responsabilidad Civil derivada de su participación en el presente ensayo.

## EXTENDED REPORT

# Combined istent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract long term study

P Arriola-Villalobos, J M Martínez-de-la-Casa, D Díaz-Valle, C Fernández-Pérez, J García-Sánchez, J García-Feijóo

*Br J Ophthalmol* 2012

See end of article for author's affiliations

Correspondence to:  
Julian García-Feijóo,  
C/ San Francisco de Sales 23,  
Casa 2, Piso 10ºB  
28040, Madrid, Spain  
Phone: +34 913303977,  
Fax: +34 913303975  
jgarciafeijoo@hotmail.com

Accepted for publication  
18 dic 2011

**Aims:** To evaluate the long-term efficacy and safety of combined cataract surgery and Glaukos iStent implantation for coexistent open angle glaucoma and cataract.

**Methods:** Prospective, non-comparative, uncontrolled, non randomized, interventional case series study. Subjects older than 18 years old with coexistent uncontrolled mild or moderate open-angle glaucoma (including pseudoexfoliative and pigmentary) and cataract underwent phacoemulsification and intraocular lens implantation along with ab-interno gonioscopically-guided implantation of one Glaukos iStent. The variables recorded during a minimum of 3 years of follow-up were: Intraocular pressure (IOP), number of antiglaucoma medications and best-corrected visual acuity (BCVA).

**Results:** The 19 patients enrolled were 58 to 88 years old (mean age  $74.6 \pm 8.44$ ). Mean follow up was  $53.68 \pm 9.26$  months. Mean IOP was reduced from  $19.42 \pm 1.89$  mmHg to  $16.26 \pm 4.23$  mmHg ( $P=0.002$ ) at the end of follow up, indicating a 16.33% decrease in IOP. The mean number of pressure-lowering medications used by the patients fell from  $1.32 \pm 0.48$  to  $0.84 \pm 0.89$  ( $P=0.046$ ). In 42% of patients, no antiglaucoma medications were used at the end of follow-up. Mean BCVA significantly improved from  $0.29 \pm 0.13$  to  $0.62 \pm 0.3$  ( $P<0.001$ ). No complications of surgery were observed.

**Conclusion:** Combined cataract surgery and Glaukos iStent implantation seems to be an effective and safe procedure to treat coexistent open-angle glaucoma and cataract.

Glaucoma affects over 60 million people worldwide [1] and is the second leading cause of irreversible blindness. The disease is defined by elevated intraocular pressure (IOP), cupping of the optic disc and loss of visual field. The only treatment modality that reduces the risk of disease progression is IOP reduction,[2] which is normally achieved through medical therapy, laser trabeculoplasty or incisional glaucoma surgery. However, surgery is usually reserved for advanced stages of the disease, when topical antiglaucoma drugs and laser treatments fail to sufficiently reduce IOP to control the disease. Filtration surgery with or without the adjunctive use of antimetabolites has been linked to complications [3-4] such as vision loss, bleb leak, inflammation, hypotony and endophthalmitis,[5] which is why this type of surgery is not really indicated in early stages of the disease.

Since cataract surgery may produce a mild reduction in IOP,[6] this procedure alone may be a good management option in patients with medically well-controlled non-severe glaucoma.[7]

In open-angle glaucoma, the major source of resistance to outflow is the trabecular meshwork. By bypassing the affected meshwork, natural outflow can be redirected through an implanted silicone tube to achieve reductions in both IOP and antiglaucoma therapy.[8] Recently, a titanium L-shaped trabecular micro-bypass stent has been introduced (iStent, Glaukos Corporation, Laguna Hills, CA). The iStent has been successful at increasing outflow both in human anterior segments in vitro [9] and in glaucoma patients undergoing cataract surgery.[10] Several small, uncontrolled case-series studies have revealed the safety and efficacy of the iStent, alone [11] or in combination